

Dulletin Connaître, évaluer, protéger de Jeille Cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique Santé / Environnement / Travail



Le Bulletin de veille scientifique présente régulièrement l'actualité scientifique, telle que perçue par les chercheurs qui signent les notes de lecture. Celles-ci traitent de sujets variés, dont certains en forte résonance avec l'actualité du moment.

C'est le cas de ces avancées scientifiques publiées sur la période d'avril à septembre 2017, dans les domaines de l'écotoxicologie, de la santé et des risques sanitaires appréhendées par un regard social.

Les notes de ce Bulletin scientifique mettent à nouveau en avant les travaux réalisés sur des nanoparticules, afin de mieux connaitre leurs effets dans des situations d'usages différents. Il en est de même pour certaines substances actives utilisées dans des formulations à usages agricoles ou domestiques.

L'attrait renouvelé des chercheurs pour étudier les effets d'aérosols sur le personnel du secteur agricole ou des matières destinées au compostage est à ce titre remarquable.

Gérard Lasfargues

Agents physiques	9
Ecotoxicologie des nanomatériaux : vers toujours plus de réalisme environnemental	.10

Cette note présente les dernières tendances en écotoxicologie des nanoparticules avec en particulier un focus sur une étude ciblant les effets de nanoparticules après des expositions sur plusieurs générations d'individus, ainsi qu'une étude menée grandeur nature dans un lac de la Région des Lacs Expérimentaux au Canada. Ces articles tendent à démontrer que les résultats obtenus et utilisés pour évaluer les risques ne suffisent pas pour apprécier les effets écosystémiques liés à la dissémination des nanoparticules dans l'environnement, effets qui s'avèrent bien plus complexes que ceux observés en conditions expérimentales simplifiées. Ils mettent également en avant le besoin d'études à long terme pour apprécier de manière pertinente les effets des nanoparticules.

Isabelle PASSAGNE

Camille LARUE

La présence de NP-TiO2 dans de nombreuses applications, peut conduire à une exposition humaine. Les NP-TiO2 existent sous différentes formeDideconstallinité harformeticalistanseres agémées le demente considérée nomme la plus toxique. Cependant, il existe peud trodès qui fatrite ne le viné considérée de la considére d

La large gamme de nanomatériaux manufacturés (NMMs*) produits actuellement fait de ces objets des micropolluants émergents. En dépit du nombre élevé d'études sur leur comportement et leur toxicité, leur impact potentiel sur l'environnement reste relativement peu décrit. Tandis que leur réactivité (physico-chimie, toxicité) fait l'objet de travaux, la connaissance de leur concentration et de leur distribution dans l'environnement se heurte aux difficultés analytiques inhérentes à leur détection. Les deux études sélectionnées ici mettent en évidence les efforts actuels des scientifiques pour remédier à ces lacunes. D'une part, Garner et al. proposent un modèle prédictif extrêmement complet du transport et de l'accumulation des NMMs* en milieu naturel et, d'autre part, Reed et al. recherchent, au travers du suivi journalier d'une zone de baignade en rivière, la présence de nanoparticules issues d'écrans solaires.

Application des nanoparticules par voie topique : avancée médicale entre bénéfice et risque......22 Ludwig VINCHES

Les nanoparticules manufacturées (NPM) prennent une place de plus en plus importante dans le domaine médical et l'industrie pharmaceutique, intégrant des protocoles de soin ou entrant dans la formulation de médicaments. Afin de faciliter la prise de certains traitements, la possibilité d'utiliser les NPM comme vecteurs de médicaments en application topique (crèmes, pommades, baumes en application directe sur la peau) est particulièrement étudiée. Les résultats sont encourageants comme le montre la publication de Duarah et al.. Cependant, lors d'une exposition de la peau à des NPM, il apparait qu'elles peuvent s'accumuler dans les différentes couches de la peau. Connaissant la toxicité de certaines NPM, cette accumulation pourrait causer des effets indésirables cutanés. Pour remédier à ce problème, la modification de la charge de surface des NPM par fonctionnalisation peut s'avérer déterminante.

Agents chimiques	29
Réponses moléculaires à l'exposition à différents insecticides chez les abeilles	28
Laurence VERNIS	

Les insecticides sont très utilisés en agriculture, et présentent une grande toxicité à l'égard des insectes, ce qui correspond à l'efficacité attendue. Compte tenu de leur utilisation massive dans les cultures, ils sont soupçonnés de jouer un rôle dans le déclin récent des pollinisateurs. Les premières études sur leur toxicité à l'égard des abeilles ont été critiquées car elles utilisaient des doses et des durées d'exposition irréalistes. Les deux études présentées dans cette note se placent à des doses proches des contaminants environnementaux et mettent en évidence des effets multiples sur le métabolisme des abeilles, sans toutefois déclencher la mort au cours de l'étude. Elles suggèrent que la chronicité de l'exposition et la multiplicité des molécules pourraient être une cause du déclin massif observé ces dernières années chez les populations d'abeilles.

L'exposition à des produits phytosanitaires est suspectée contribuer à l'explosion de l'épidémie d'obésité et de maladies métaboliques associées, comme le diabète de type II ou les stéatoses hépatiques non alcooliques. Plusieurs articles et revues publiés au cours des derniers mois abondent dans l'établissement d'un lien épidémiologique ou expérimental entre l'exposition à certains pesticides et le développement de ces perturbations métaboliques. Cependant les mécanismes physiologiques sous-jacents restent encore à élucider même si plusieurs pistes sont proposées. Les articles traités dans cette note apportent un éclairage nouveau sur les mécanismes possibles et sur l'importance du dimorphisme sexuel dans le développement de ces pathologies.

Les effets individuels du chlorpyrifos et du cadmium sont généralement bien connus, mais les données sur les effets des expositions combinées à ces contaminants ubiquitaires sont peu disponibles. Les deux articles sélectionnés étudient les effets de l'exposition simultanée à ces substances au niveau du cerveau et du foie, et mettent en évidence des interactions antagonistes et des modifications des profils métaboliques avec l'identification de trois métabolites spécifiques à la co-exposition.

Agents biologiques	.41
Le traitement des déchets organiques génère-il des aérosols microbiens pouvant être dangereux pour les	
opérateurs ?	40

Le compostage permet la valorisation de déchets organiques via leur dégradation par une flore microbienne complexe. Les opérations de maintenance génèrent des bioaérosols, parfois riches en microorganismes pathogènes et en toxines microbiennes, et qui peuvent être à l'origine de pathologies pulmonaires, gastriques ou dermatologiques chez les opérateurs ou les riverains des plateformes de compostage. Les travaux analysés dans cette note montrent que les flores bactériennes et fongiques des bioaéorosols sont diversifiées. On y détecte très fréquemment des microorganismes pathogènes, opportunistes ou non, connus pour engendrer des pathologies notamment pulmonaires. La connaissance de ces bioaérosols, autant du point de vue de leur composition que de leur capacité de diffusion microbienne, est essentielle pour mettre en place une politique de gestion du risque protégeant efficacement les populations à risque.

Tests biologiques permettant l'évaluation de la détoxification des mycotoxines par des microorganismes ...44 Annie PFOHL-LESZKOWICZ

Les mycotoxines (toxines produites par des moisissures / champignons filamenteux) à l'origine de problèmes de sécurité alimentaire doivent être limitées. Certaines bactéries du sol sont efficaces pour les dégrader. La dégradation de la toxine ne signifie pas forcément la fin de sa toxicité, et vérifier l'efficacité de la détoxification, nécessite de disposer d'outils fiables. Des marqueurs spécifiques de la fonction hépatique ont été suivis pour évaluer la dégradation de l'aflatoxine B1 par des Actinomyces. Un test reposant sur la lentille d'eau, Lemna minor a été développé pour tester la biodégradation du désoxynivalenol.

Travailleurs agricoles : diminution des risques de cancer du poumon et prévalence élevée de rhinites allergiques.47

Anne OPPLIGER et Julia KRAMER

Les travailleurs du monde agricole sont exposés de façon chronique à des endotoxines présentes dans la poussière et très souvent à des pesticides. L'article de Ben Khedher et al. présente les résultats d'une grande étude castémoin française (ICARE), qui met en évidence un lien entre l'exposition aux endotoxines et une réduction du risque de cancer du poumon, en particulier chez les éleveurs d'animaux. Ces effets bénéfiques ne doivent pas occulter les autres problèmes respiratoires, tel que le déclin des fonctions respiratoires, souvent observé lors d'exposition aux endotoxines. Les résultats de l'article de Mazurek et al., issus d'une grande enquête aux USA, révèle une association entre l'utilisation de pesticides et les symptômes de rhinite allergique chez les agriculteurs. Des études dose-réponse détaillées de toutes les nuisances et/ou bénéfices sont nécessaires pour adapter au mieux les mesures préventives.

Hervé SEITZ

L'Homme impose de nombreuses contraintes sur les populations d'insectes (introduction de nouvelles souches, exposition aux insecticides, ...), qui s'adaptent en retour. Il est important de comprendre les mécanismes de cette adaptation, qui est souvent irréversible. Cette note présente deux études sur le sujet : la 1ère décrit les conséquences génétiques de l'introduction d'une nouvelle souche d'abeilles en Amérique du Sud, avec l'apparition d'une souche hybride qui constitue maintenant l'essentiel des populations naturelles au Brésil. La 2ème décrit l'acquisition rapide d'une résistance à la bactérie Bacillus thuringiensis (l'agent biologique insecticide le plus utilisé dans le monde) par le papillon Galleria mellonella après 30 générations d'exposition à la bactérie.

Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, provient de la désintégration de l'uranium présent dans les sols et peut s'accumuler dans les bâtiments dans lesquels nous passons 90 % du temps. Le seul effet actuellement associé à l'inhalation de radon est l'induction de cancer du poumon. Néanmoins, des études dosimétriques indiquent qu'une part de la dose de radioactivité due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée à la peau. L'objectif de l'étude publiée par Vienneau et al est d'analyser les effets de l'exposition aux rayonnements UV et au radon sur la mortalité par cancer de la peau. Cette étude a été menée en Suisse, 3eme pays au monde pour lequel l'incidence de cancers de la peau est le plus élevé après l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Si les rayons UV sont un facteur de risque bien connu du mélanome cutané, cette étude met en évidence une association significative entre exposition au radon et mortalité par cancer de la peau. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études.

Le risque de cancer radio-induit est bien établi pour des fortes doses de rayonnements ionisants (RI), mais reste discuté pour de plus faibles doses. Dans le milieu médical, certains professionnels sont soumis à des expositions faibles mais répétées aux RI dans le cadre de leur travail comme les cardiologues ou les radiologues interventionnels. L'article de Linet et al. étudie la mortalité des médecins utilisant la fluoroscopie pour guider leurs interventions médicales comparativement à celle des psychiatres, choisis comme groupe de référence. La mortalité toutes causes, la mortalité par cancer (toutes localisations confondues puis selon différentes localisations) et la mortalité cardiovasculaires sont étudiées. Seul un excès significatif de décès par leucémies est observé chez les médecins exposés avant 1940. Ce résultat est à considérer avec prudence compte-tenu des faibles effectifs de cas et de l'absence de dosimétrie individuelle.

Olfa KHALFALLAH

La lumière artificielle utilisée la nuit est considérée comme une pollution environnementale car elle perturbe le rythme naturel jour/nuit, contrôlant un grand nombre de fonctions biologiques. A l'heure actuelle, nous sommes largement exposés à la lumière artificielle des écrans la nuit, et ceci non sans conséquences pour notre santé. Cette note présente les effets de différents paramètres lumineux sur les fonctions biologiques et notamment sur la synthèse de mélatonine, hormone qui régule les cycles éveil/sommeil, ainsi que sur la formation du cerveau du fœtus, et ses possibles implications dans l'étiologie de maladies neuropsychiatriques. Ces liens entre lumière, mélatonine et cerveau alertent sur l'utilisation exagérée des écrans au moment du coucher. Toutefois, elles ouvrent également de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies neuropsychiatriques.

La pollution de l'air aux particules fines liées au trafic automobile est un véritable problème de santé publique. Si ces conséquences néfastes sur différents organes périphériques sont en partie connues, les effets centraux sont encore mal identifiés. Les articles présentés dans cette analyse révèlent les effets de ces particules sur les cellules gliales du cerveau. Les résultats montrent que l'exposition in utero aux particules diesel est responsable de l'établissement d'un état neuroinflammatoire durable qui pourrait faire le lien avec le risque accru de développement de troubles autistiques. A l'âge adulte, l'exposition par inhalation aux nanoparticules provoque également une réaction inflammatoire dans le cerveau, ce qui pourrait favoriser l'apparition de déficits cognitifs. Ces études participent donc à démontrer la neurotoxicité des polluants de l'air, et ouvrent la voie à une nouvelle ère d'investigation.

Qualité des milieux73

De l'apport des techniques spatiales à la compréhension des liens entre environnements et maladies......72
Gilles MAIGNANT

Comprendre les facteurs d'inégalités de santé n'est pas évident, et les représenter correctement l'est tout aussi. Dans les articles de Kihal-Talantikite et al. et de Kronenfeld et al., les auteurs montrent les enjeux d'une telle représentation. En effet, les cartes sont des outils à la fois de communication et de décision politique. Pourtant leur compréhension et leur significativité statistique méritent d'être questionnées. Que ce soit par des approches orientées données ou de cartogrammes, le mode de représentation peut influencer les résultats et par conséquent la décision publique prise pour réduire ces inégalités. Par exemple, les contrastes de couleurs sont de puissants porteurs d'informations implicite; et le choix d'une gamme de couleurs adaptée à la réalité des contrastes à la fois en importance numérique et significativité statistique doit être respectée (ne pas aller du très clair au très foncé pour une gamme d'observations qui varie en fait quantitativement très peu ou de façon très peu significative).

Analyse de l'effet de l'exposition à la pollution de l'air par mesure des biomarqueurs de l'inflammation systémique.......75

Marie-Cécile CHALBOT

La pollution de l'air extérieur contribue de façon substantielle à la charge mondiale de morbidité et est responsable de 5.4 % des décès dans le monde suite à des cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux et affections respiratoires diverses. Les articles de Li H. et al. et de Li W.et al. montrent les effets à courts terme de la pollution de l'air sur l'inflammation systémique, qui est un facteur de risque de développer des maladies cardiovasculaires. Les concentrations des principaux polluants gazeux réglementés (NOx, NO2, SO2, O3), la masse des particules fines (PM2,5) et leurs constituants (noir de charbon, sulfates) ont été associées à la concentration des biomarqueurs de l'inflammation systémique aiguë ainsi que de la phase tardive. Le mécanisme d'action passe par la génération d'espèces réactives de l'oxygène dans le sang ou par l'activation des leucocytes dans les poumons puis une libération de médiateurs de l'inflammation.

Niveaux de plomb sanguin de différentes populations d'enfants vivant en Chine, au Népal et au Cameroun et facteurs de risque associés.......79

Muriel MAZZUCA

Alors que les pays européens et les Etats-Unis ont réussi à abaisser de manière significative les niveaux de plomb sanguin de leur population, il subsiste des plombémies très élevées dans les pays en développement malgré l'élimination du plomb dans l'essence. Ces niveaux de plomb sanguin élevés demeurent inquiétants notamment en ce qui concerne la population infantile. Ainsi, le premier article fait état des niveaux de plomb sanguin auprès d'enfants âgés de 3 à 6 ans en Chine, le deuxième auprès d'enfants âgés de 6 à 36 mois au Népal, et enfin le troisième, concerne des enfants âgés de 1 à 6 ans au Cameroun. Après avoir présenté les plombémies moyennes au sein de ces populations, les auteurs ont cherché à identifier les facteurs de risque liés aux niveaux de plomb sanguin élevés. Les résultats de ces études mettent en évidence l'importance des décisions stratégiques à prendre visant à limiter l'exposition au plomb et la contamination environnementale par le plomb et à mettre au point des mesures de sensibilisation destinées à faire baisser l'exposition au plomb des enfants. Ainsi, des actions devraient être menées auprès des populations socialement défavorisées et vivant dans des habitants insalubres où persiste encore un accès au plomb (peintures, sols nus, poussières, saletés, ...). Ces actions contribueraient alors à réduire les inégalités sociales de santé.

Risques sanitaires et société	.87
La multi-exposition des salariés aux cancérogènes en 2010	.86
Isabelle CASTELLAN	

Les cancers demeurent la première cause de mortalité, devant les pathologies cardiovasculaires. Ils ont pour origine une multiplicité de facteurs. En milieu professionnel ces facteurs sont difficiles à apprécier. Les statistiques disponibles concernant les cancers professionnels reconnus (régime général de la Sécurité Sociale) ne reflètent pas la réalité car elles ne couvrent pas la totalité de la population exposée dans le cadre d'une activité professionnelle. L'objectif de cette étude était de fournir des indicateurs d'exposition des salariés à un ensemble de cancérogènes, chimiques ou non, et d'identifier des groupes de salariés exposés afin d'améliorer la démarche de prévention de ces risques sur les lieux de travail. L'exposition multiple aux agents cancérogènes de la population salariée française a été estimée à partir des données de l'enquête SUMER. Elle a été conduite en 2009-2010 par la médecine du travail des différents régimes de la sécurité sociale. La production d'indicateurs du pourcentage de salariés exposés ou multi-exposés à des cancérogènes a été réalisée sur une sélection de 24 agents chimiques (les plus courants), les rayonnements ionisants et le travail de nuit chez les femmes.

L'étude a montré qu'en 2010, 12% des salariés (2 millions d'hommes et 600 000 femmes) ont été exposés à au moins une nuisance cancérogène tous types confondus (cancérogènes chimiques, rayonnements ionisants ou travail de nuit pour les femmes); parmi eux, 757 000 (soit 30% des exposés) avaient au moins une double exposition. Parmi les salariés les plus exposés, on trouve les professionnels de la maintenance et les ouvriers qualifiés de la réparation automobile. Chez les femmes, les coiffeuses, les esthéticiennes et les professionnelles de santé.

Ces résultats montrent qu'il faut poursuivre l'amélioration des connaissances sur les cancers liés aux expositions professionnelles (multi-exposition et concomitances des expositions) en développant, par exemple, des outils pour la surveillance et l'alerte des cancers par secteur d'activité ou profession, par le suivi de cohortes ou par la définition des indicateurs tels que la morbidité ou la mortalité par secteur d'activité ou profession.

Il est difficile d'estimer l'exposition des salariés aux cancérogènes à cause de la représentativité de la population sélectionnée, des risques de sous-estimation et de surestimation et de la période d'investigation.

La prévention des risques professionnels lors des projets de changement dans le travail: Quelle est la place du CHSCT ? Quelle expertise peut-il apporter ?......89

Isabelle CASTELLAN

La prévention des risques professionnels doit être intégrée le plus en amont possible des projets de changement, envisagée et construite comme un processus itératif et dynamique. A cet effet, l'employeur se doit de consulter les membres du CHSCT afin de leur permettre de développer une capacité à agir et à contribuer au développement de la prévention primaire tout au long du projet, comme l'ont montré les auteurs de l'article. Il faut intégrer le CHSCT dès la phase de conception et l'impliquer dans la démarche projet afin qu'il puisse comprendre les enjeux et devenir force de proposition sur les questions organisationnelles et les conditions de réalisation des situations

de travail dans une approche globale. La participation et l'implication du CHSCT dans les projets de changement doivent aller au-delà des exigences réglementaires. L'étude de cas analysée a permis de se questionner sur le rôle joué actuellement par le CHSCT et sur la place que lui accorde l'employeur dans les projets de changement. Des leviers d'actions du CHSCT en matière de prévention primaire doivent être encore développés.

Conditions de travail et santé	95
Santé mentale au travail et substances psychoactives : de l'approche statistique à l'étude par groupes	
professionnels	94
Olivier CRASSET	

Dans le contexte actuel, marqué par une dégradation de la qualité de l'emploi, la santé mentale de la population au travail est fragilisée, ce qui amène certains de ses membres à faire usage de médicaments ou de produits stimulants

Le premier article cherche à mesurer les effets de la crise économique de 2008 sur certains indicateurs de santé mentale et identifie plusieurs groupes vulnérables. Le second article montre comment l'environnement professionnel trace les limites de ce qui acceptable en termes de consommation de produits. Il ressort des deux articles que leur consommation est un sujet préoccupant dont les politiques publiques pourraient s'emparer en tenant compte de facteurs tels que l'âge, le genre et la culture professionnelle.

Les notes d'actualité scientifique reflètent le point de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent nullement le Comité éditorial ou l'Anses.



Dulletin Connaître, évaluer, protéger

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018

Notes d'actualité scientifique

Agents physiques

-cientifique

Ecotoxicologie des nanomatériaux : vers toujours plus de réalisme environnemental

Camille LARUE I camille.larue@ensat.fr

CNRS, Ecolab, Toulouse

Mots clés : Ecotoxicité, environnement, faible dose, génération, nanoparticules

L'étude de la dissémination et des effets des nanoparticules (NPs) dans l'environnement a débuté depuis un peu plus de 10 ans. Et même si ce domaine de recherche est apparu après le début de l'utilisation commerciale des NPs, les progrès effectués depuis lors sont relativement rapides. Ainsi, les recherches sont passées de l'exposition d'un seul organisme, à de très fortes concentrations pendant de courtes périodes, et dans un milieu simplifié à des modes d'expositions plus complexes. Ainsi, par exemple, pour le milieu terrestre on a évolué d'une exposition en hydroponie* à des expositions sur sol, avec de plus en plus d'études portant sur des systèmes de type mésocosmes* qui prend en compte les relations trophiques (cf note du BVS 32).

Cette note se focalise sur le milieu aquatique avec des concentrations d'exposition aussi faible que 4 µg/L en se rapprochant toujours plus des concentrations estimées dans l'environnement (1,5 ng/L pour les NPs d'Ag dans ce cas, Sun et al., 2016).

Le premier article choisi pour cette note, relate une étude prenant place *in situ* dans un lac de la Région des Lacs Expérimentaux (REL) au Canada. Le deuxième article sélectionné, quant à lui, s'intéresse aux effets des NPs sur plusieurs générations d'individus, avec des effets observés à plus long terme.

Effets de NPs d'Ag sur le phytoplancton et le zooplancton d'un lac naturel : ajouts séquentiels vs. ajout global

VINCENT JL. et al. (2017). Chronic and pulse exposure effects of silver nanoparticles on natural lake phytoplankton and zooplankton. Ecotoxicology, 26: p.502-15.

Résumé

Les NPs d'Ag sont parmi les plus utilisées avec de nombreuses applications en tant qu'agent antibactérien (action contre les procaryotes*). Dans cette étude, les auteurs ont mis en place des enceintes d'exposition dans des lacs expérimentaux au Canada. Chaque enceinte contient de l'eau du lac, des sédiments naturels ainsi que les micro-organismes (phytoplanctons et zooplanctons, à majorité eucaryote* donc a priori organismes non ciblés par le traitement aux NPs d'Ag) y résidant. Ils ont testé l'effet de concentrations croissantes en NPs (0, 4, 16, 64 µg/L), l'influence de l'agent enrobant (PVP* ou citrate) et enfin l'influence du mode d'exposition : ajout d'une faible dose tous les jours pendant 6 semaines ou ajout d'une forte dose en une seule fois (80 µg/L). Les conclusions montrent que l'Ag s'accumule dans le phytoplancton mais n'altère pas la structure de la communauté ou sa biomasse. A l'inverse, le zooplancton est plus sensible à la présence des NPs avec un changement des communautés en présence : la diversité est passée d'environ 10-12 espèces par unité expérimentale à 4 en fin d'exposition. En parallèle, aux plus fortes concentrations en Ag, l'abondance (nombre d'individus) du zooplancton a augmenté et la biomasse (poids) a diminuée avec un changement profond des espèces présentes. L'exposition aux NPs d'Ag en une seule dose a eu des effets plus profonds avec une

diminution de la chlorophylle a chez le phytoplancton et une diminution de la richesse en espèces, de l'abondance et de la biomasse du zooplancton. Aucune influence de l'agent enrobant n'a pu être mise en évidence.

Commentaire

Au-delà des résultats scientifiques, l'intérêt de cet article réside en particulier dans le fait que l'étude ait été réalisée dans la région des lacs expérimentaux du Canada (RLE). Le Canada est doté d'un grand nombre de lacs et a décidé d'en consacrer quelques-uns à l'étude des changements environnementaux et à l'impact de certains polluants. Si ces études in situ peuvent interroger sur l'idée de contaminer notre environnement à dessein, les résultats obtenus sont hautement pertinents du point de vue environnemental. Cela permet de prendre en compte des facteurs tels que la disponibilité des nutriments, la qualité de l'eau ou encore la pression de prédation qui ne sont généralement pas intégrés dans les études de laboratoire classiques. Ainsi, les résultats obtenus dans le cadre de cette étude font apparaitre des différences avec ceux obtenus en laboratoire puisque dans la plupart des études en milieu contrôlé, une forte toxicité des NPs d'Ag a été mise en évidence à la fois pour le phytoplancton et le zooplancton (Bondarenko et al, 2013) et une toxicité différente selon l'agent enrobant (Angel et al., 2013). De même, la modalité d'exposition la plus courante en laboratoire est l'ajout d'une dose de contaminant en début d'expérience, or ici les auteurs montrent que les effets diffèrent selon le type d'exposition avec l'ajout d'une dose unique étant visiblement la modalité la plus toxique.

Enfin cette étude a été faite en prenant la totalité d'une communauté en compte ce qui a permis de mettre en évidence des changements de structure de ces communautés avec des dynamiques de compensation : disparition des espèces littorales et forte expansion des espèces pélagiques. Ces effets seraient difficilement identifiables dans une étude en conditions contrôlées avec peu d'espèces.

Les expériences en laboratoire en milieu contrôlé et celles *in situ* sont donc complémentaires et permettent d'appréhender différents phénomènes à différentes échelles (mécanismes de toxicité *vs.* effets sur les communautés).

Effets chroniques sur une mouche (Chironomus riparius) de sédiments contaminés aux fullerènes: réponses dans la première et la seconde génération

WAISSI GC. et al. (2017). The chronic effects of fullerene C_{60} associated sediments in the midge *Chironomus riparius* – Responses in the first and the second generation. Environ. Pollut., vol.229: p.423-30.

Résumé

Les fullerènes (C₆₀) sont des NPs carbonées, utilisées en pharmaceutique, cosmétique ou encore dans des applications électroniques ou photovoltaïques. Ces NPs vont s'accumuler dans l'environnement et en particulier dans les sédiments. Pour étudier, leurs effets à travers deux générations d'individus, les auteurs ont choisi d'exposer des chironomes, organismes possédant 2 stades de développement : un stade larvaire au contact des sédiments et un stade insecte volant. Ils ont mis en place un plan expérimental croisé : la première génération d'individus a été exposée à 0, 0,5, 10 et 40 mg/kg, et la seconde génération soit à la condition d'exposition initiale soit à un milieu non contaminé. Pour la première génération, des signes de toxicité sont visibles sur la reproduction avec en particulier un retard à l'éclosion des femelles (16 jours à 0,5 mg/kg contre 8 jours en condition témoin) et une diminution du nombre d'œufs fertilisés par femelle (0,17 à 0,5 mg/kg contre 0,94 en condition témoin). Pour la seconde génération, des signes de récupération ont été constatés puisque les nouvelles larves provenant des conditions contaminées avaient une croissance plus efficace (larves plus longues, mensurations de la capsule céphalique plus importantes) que les larves dont la génération précédente était en condition non contaminée. Enfin, la concentration ayant le plus d'impacts était la plus faible (0,5 mg/kg) alors que la plus élevée (40 mg/kg) donnait régulièrement des résultats similaires aux témoins.

Commentaire

Cet article est particulièrement intéressant car il met en évidence pour la seconde génération (exposée ou non) une atténuation des effets toxiques des NPs constatés sur la première génération exposée. Néanmoins, les auteurs ont constaté un changement dans la structure de la surface de l'intestin qui pourrait éventuellement mener à des modifications de la nutrition chez ces mouches et peut être de leur croissance. Il serait donc pertinent de prolonger cette étude sur un plus grand nombre de générations. Un autre type de mouche (drosophile) a ainsi été exposé à des NPs d'Ag pendant 8 générations : une altération de leur reproduction a été mise en évidence pendant les 3 premières générations. Cet effet a ensuite disparu et les mouches jusqu'à la 8ème génération avaient une reproduction semblable à celles des mouches témoins (Panacek et al., 2011). Il semble donc que ces organismes soient capables de s'adapter, dans une

certaine mesure, à une contamination en NPs. La prochaine étape serait donc de savoir quels sont les mécanismes mis en jeu pour une telle adaptation (adaptation génétique vs. plasticité phénotypique*).

Un autre paramètre qui aurait mérité d'être étudié est le transfert des NPs de la première génération à la seconde. Dans un autre organisme-test (riz), les auteurs ont constaté un transfert à la seconde génération (via la graine) de fullerènes C₇₀ (Lin *et al.* 2009).

Enfin, un autre point intéressant concerne les concentrations d'exposition : dans cette étude, les faibles concentrations (0,5 mg/kg), qui sont les plus proches de celles observées dans l'environnement, sont plus préoccupantes que les fortes concentrations, le plus souvent testées en laboratoire.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats parus durant cette période de veille permettent de prendre du recul sur les résultats d'écotoxicologie des NPs acquis jusqu'à présent en conditions de laboratoire « simples ». Il semblerait que ces résultats ne soient pas forcément transférables tels quels à une contamination de l'environnement. En effet, les milieux d'exposition plus complexes (présence de matière organique, relations trophiques) mitigent grandement les effets des NPs constatés dans des milieux plus simples (ce qui est aussi les cas pour d'autres types de contaminants). Du point de vue de l'évaluation des risques, c'est plutôt une bonne nouvelle puisqu'on aurait jusqu'ici sur-évalué les risques, même si des études sur le long terme restent nécessaires pour pouvoir conclure. Néanmoins, une des études met aussi en avant une toxicité différente entre les faibles (< 10 mg/L) et fortes concentrations. Or jusqu'à présent la plupart des études était conduite à des concentrations beaucoup plus élevées que celles attendues dans l'environnement. Il se pourrait donc que sur ce paramètre, la toxicité ait été sous-évaluée. Un autre fait intéressant découvert grâce à des études multi-générationnelles est la possibilité d'une adaptation des populations à ce type de contamination. Cela pose évidemment d'autres questions et interroge sur le type de mécanismes mis en jeu lors de cette adaptation? Ou encore si cette adaptation est compatible avec une survie de l'espèce à long terme ?

Il reste donc encore un long chemin à parcourir avant d'être capable d'essayer de prédire les effets des NPs sur l'environnement et notamment la prise en compte du fait que les NPs disséminées dans l'environnement seront certainement (très) différentes des NPs pristines que l'on étudie majoritairement aujourd'hui (vieillissement et transformation). Mais cette dernière période de veille a été riche en progrès fait pour s'approcher toujours plus de la réalité environnementale et ouvrir de nouvelles perspectives de recherche pour le futur.

GENERAL CONCLUSION

The results published over the last months permit to step back from all the previously acquired results in nanoparticle ecotoxicology in "classical" laboratory conditions. It seems that those results could not easily be transferred to environmental conditions. Indeed, more complex exposure media (presence of organic matter, different trophic levels) mitigate a lot the effects obtained first in laboratory simple conditions (which has also been seen for other types of contaminants before). From a risk assessment point of view, this is a rather good news; it means that so far we have been over estimating NP risks, even if long-term studies would be needed to really conclude. But, in one of those last studies authors highlighted the fact that low (<10 mg/L), environmentally more relevant, concentrations have more toxic effects on biological organisms than high concentrations that have mainly been used so far in ecotoxicity studies. This would mean, that based on this parameter toxicity have been under-estimated...

Another interesting fact discovered through multigeneration studies is the possibility of organism/population adaptation to NP contamination. This, in turn, opens up new questions such as which mechanisms are underlying or is it a sustainable strategy at the community level after long term exposure?

There is still a long way to go to reach reliable risk assessment of NPs in the environment, in particular starting to study the fate of NPs as they are found in the environment (presence of a matrix, aging) rather than the fate of pristine NPs as we are mainly doing so far. But those last months have been rich in progresses to get always closer to environment reality and are paving the way to future research axis.

Lexique

Eucaryote: désigne l'ensemble des organismes, unicellulaires ou pluricellulaires, qui se caractérisent par la présence d'un noyau et généralement de mitochondries dans leurs cellules. S'oppose à procaryote.

Hydroponie: culture hors-sol, les plantes acquièrent les nutriments d'une solution nutritive.

Mésocosme: dispositif expérimental clos, de taille moyenne, destiné aux études écologiques.

Plasticité phénotypique: capacité d'un organisme à exprimer différents phénotypes (ensemble des traits observables d'un individu) à partir d'un génotype (information génétique d'un individu) donné selon les conditions environnementales.

PVP: poly-vinyl pyrrolidone, polymère organique.

Procaryote: être vivant (unicellulaire) dont la structure cellulaire ne comporte pas de noyau (s'apparente aux bactéries). S'oppose à eucaryote.

Liens d'intérêts

Publications de référence

- 1. **Sun TY.** et al. (2016). Dynamic probabilistic modeling of environmental emissions of engineered nanomaterials. Environ. Sci. Technol, 50: p.4701–11.
- 2. **Panacek A.** et al. (2011). Acute and chronic toxicity effects of silver nanoparticles (NPs) on *Drosophila melanogaster*. Environ. Sci. Technol, vol.45: p.4974–79.
- 3. Lin S. et al. (2009). Uptake, translocation, and transmission of carbon nanomaterials in rice plants. Small, 5: p.1128–32.
- 4. **Bondarenko O.** et al. (2013). Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review. Arch Toxicol, 87: p.1181–1200.
- 5. **Angel BM.** et al. (2013). The impact of size on the fate and toxicity of nanoparticulate silver in aquatic systems. Chemosphere, 93 (2): p.359-65.
- 6. **Sheng Jiang H.** et al.(2017). The effect of chronic silver nanoparticles on aquatic system in microcosms. Environ. Pollut., 223: p.395-402.
- 7. **Zhao X.** et al. (2017). Distribution, bioaccumulation, trophic transfer, and influences of CeO_2 nanoparticles in a constructed aquatic food web. Environ. Sci. Technol., 51 (9): p. 5205–5214.
- 8. Conine AL. et al. (2017). Variable silver nanoparticle toxicity to Daphnia in boreal lakes. Aquat. Toxicol., 192: p.1-6.
- 9. Manfra L. et al. (2017). Comparative ecotoxicity of polystyrene nanoparticles in natural seawater and reconstituted seawater using the rotifer Brachionus plicatilis. Ecotoxicol Environ Saf., 145: p. 557-63.
- 10. **Ševců A.** et al. (2017). Zero-valent iron particles for PCB degradation and an evaluation of their effects on bacteria, plants, and soil organisms. Environ Sci Pollut Res Int., 24(26): p.21191-

Revues de la littérature

- 1. **Amde M.** et al (2017). Transformation and bioavailability of metal oxide nanoparticles in aquatic and terrestrial environments. A review. Environ Pollut. 230: p.250-267.
- 2. **Montes A.** et al. (2017). Uptake and transformations of engineered nanomaterials: Critical responses observed in terrestrial plants and the model plant *Arabidopsis thaliana*. Sci Total Environ. 2017, 607-608: p.1497-1516.
- 3. **Mottier A.** et al. (2017). Environmental impact of engineered carbon nanoparticles: from releases to effects on the aquatic biota. Curr Opin Biotechnol. 2017, 46: p.1-6.
- 4. **Cerrillo C.** et al. (2017) Key challenges for nanotechnology: Standardization of ecotoxicity testing. *J* Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 35(2): p. 104-126.
- 5. Markus AA. et al. (2017) Modelling the release, transport and fate of engineered nanoparticles in the aquatic environment A review. Rev Environ Contam Toxicol. 2017, 243: p.53-87

Nanoparticules de dioxyde de titane : impact de la cristallinité et rôle de la voie de signalisation Wnt dans leur toxicité.

Isabelle PASSAGNE I isabelle.passagne@u-bordeaux.fr

Université de Bordeaux, Inserm U1034 « Biologie des maladies cardiovasculaires », Bordeaux

Mots clés : Cristallinité, nanoparticules, neurones, toxicité, Wnt

Les nanoparticules de dioxyde de titane (NP-TiO₂) sont largement utilisées dans diverses applications industrielles telles l'industrie du papier, des peintures, des plastiques. Les NP-TiO₂ se retrouvent également dans l'alimentation ou les cosmétiques. A l'heure actuelle, leur impact sur la santé humaine reste incertain. Il existe pourtant de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur leurs effets toxiques mais les résultats sont souvent contradictoires, probablement en raison d'une grande variété de taille ou de cristallinité. Dans ce contexte, l'article de YU et al. compare les effets engendrés par deux formes cristallines différentes : anatase et rutile. Les mécanismes connexes sont étudiés, comme le stress oxydant, l'autophagie, l'apoptose ou la nécrose. Dans l'article de Hong et al., les auteurs explorent une nouvelle piste de toxicité en abordant l'impact des NP-TiO₂ sur la voie de signalisation Wnt*, une voie essentielle dans la régulation du développement neuronal. En effet, il a été montré précédemment que les NP-TiO₂ peuvent induire une neurotoxicité avec perturbation des transmissions glutaminergiques. Le glutamate* permet l'activation des récepteurs NMDAR* et un défaut d'activation des NMDAR* peut affecter la signalisation Wnt* et en conséquence, supprimer le développement dendritique.

Différente toxicité des nanoparticules de TiO₂, sous forme anatase ou rutile, évaluée sur des macrophages: implication de leur différence d'affinité pour les protéines et les phospholipides

YU Q. et al. (2017). Different toxicity of anatase and rutile TiO_2 nanoparticles on macrophages: Involvement of difference in affinity to proteins and phospholipids. Journal of Hazardous Materials, 335: p.125-134.

Résumé

Ce projet étudie l'influence de la cristallinité sur la toxicité des NP-TiO₂. Pour ce faire, les auteurs ont synthétisé des NP-TiO₂ anatase (TiO2-A) et rutile (TiO2-R), de taille primaire, de surface spécifique, avec un potentiel Zeta similaires. Néanmoins, les deux types de NP-TiO₂ forment des agrégats dans le milieu de culture, les agrégats avec TiO2-R étant plus grands. Leur toxicité est évaluée sur des macrophages murins. L'exposition aux deux types de NP-TiO₂, à des concentrations importantes (de 2,5 à 200mg/L), conduit à une diminution de la viabilité cellulaire, et montre une toxicité dose-dépendante. Les TiO₂-R révèlent néanmoins une toxicité plus importante : la viabilité est diminuée à la plus faible concentration. D'après l'analyse en ICP-MS*, la quantité de TiO₂-R ayant pénétré dans les macrophages est similaire à celle obtenue avec TiO₂-A. La différence de toxicité n'est donc pas liée à une différence de pénétration, et donc d'exposition des macrophages. Il n'y a pas de différence significative concernant la quantité d'ERO* produite dans les macrophages exposés. Par conséquent, un autre mécanisme que le stress oxydant est mis en jeu pour la toxicité des rutiles. Aucune différence d'autophagie n'est observée. Par contre, le nombre de cellules nécrotiques détectées en cytométrie de flux est plus important avec TiO2-R. En accord avec la nécrose, des ruptures de la membrane plasmique et des dommages au niveau des lysosomes sont visibles en microscopie TEM*, 30% des lysosomes étant altérés avec TiO₂-R. Une augmentation de la perméabilisation de la membrane des lysosomes est aussi mise en évidence avec un marquage. Par contre avec TiO2-A, les lysosomes restent intacts malgré une localisation lysosomale des TiO₂-A. L'étude de la mitochondrie montre une inhibition de la respiration mitochondriale en présence de TiO₂-A ainsi qu'une apoptose détectée en cytométrie. Pour les auteurs, il pourrait avoir des différences d'interaction avec les biomolécules. Afin de vérifier cela, les NP-TiO2 ont été mis en contact avec deux types de biomolécules : des protéines et des phospholipides. On note que les TiO2-A s'adsorbent plus facilement sur des protéines alors que les TiO2-R présentent une affinité plus élevée pour les phospholipides. Pour les auteurs, au vu des observations en microscopie, les TiO2-R adhèrent majoritairement à la surface interne de la membrane lysosomale, contrairement aux TiO₂-A. La forte interaction avec les phospholipides, un constituant majeur de la membrane, explique les dommages membranaires et lysosomales observés. Ces dommages précèderaient le mécanisme de nécrose non ERO*- dépendant.

Commentaire

Le rôle de la cristallinité dans les mécanismes de toxicité n'est pas toujours clair et nécessite d'être exploré. Les auteurs ont choisi de tester leur NP-TiO₂ sur des macrophages, cellules fréquemment exposées in vivo aux particules. L'un des points remarquables est que les NP-TiO2 anatase et rutile testées, ont été synthétisées en utilisant le même substrat. Après fabrication, le seul paramètre physico-chimique qui varie est leur cristallinité. La partie caractérisation des NP-TiO₂ est bien documentée, ce qui permet la comparaison avec d'autres études. Il faut noter que les concentrations utilisées lors de l'exposition sont assez importantes et ceci à des fins d'observation d'effets. Dans cet article, la forme rutile possède une toxicité plus élevée que la forme anatase. Ceci est en désaccord avec la littérature. Néanmoins, dans la majorité des études, les NP-TiO₂ ne varient pas seulement par leur cristallinité, mais aussi par leur taille, leur forme, leur surface et/ou le protocole de synthèse. De plus, la forme anatase est décrite comme pénétrant en plus grande quantité (1-2). Ceci peut expliquer la plus grande toxicité observée. D'une façon intéressante, cette étude met en avant que la réponse biologique diffère en fonction de la cristallinité et que cette différence de toxicité n'est pas due à une différence d'internalisation, comme observé dans des études où la forme rutile s'est avérée plus toxique (3-4). La forme rutile induit plutôt une nécrose contrairement à la forme anatase qui induit une apoptose. Pour les auteurs, c'est l'accumulation des TiO₂-R à la surface interne de la membrane des lysosomes qui conduit aux altérations. La libération d'enzymes hydrolytiques et l'augmentation du pH cytoplasmique, entrainerait la nécrose. L'étude de l'affinité des NP-TiO2 est une approche importante de ce travail. Il prouve la plus grande affinité des TiO₂-R pour les phospholipides, donc pour la membrane. Il est regrettable que les images de microscopie fournies par les auteurs ne soient pas plus évocatrices d'une différence de localisation cellulaire entre ces deux NP-TiO₂. En anatases. Les images en TEM montrent que la taille primaire est de 5 à 6 nm. Le diamètre hydrodynamique est compris entre 100nm et 300nm. L'exposition à ces NP-TiO₂ à de fortes concentrations, jusqu'à 5mg/L, conduit à des altérations du développement des cellules neuronales. Des modifications morphologiques sont visibles en microscopie, au niveau des neurites* avec diminution du marquage dirigé contre MAP2*, un marqueur d'intégrité neuronale. Les altérations observées dépendent de la dose et du temps. Pour exemple, la longueur de neurites* est diminuée respectivement de 9%, 26% et 32% après 2, 5 et 8 jours d'exposition à la plus faible dose. Les neurones exposés voient aussi leur nombre de branches et dendritiques* diminué. Des dommages mitochondriaux sont également présents avec dépolarisation de la membrane. D'un point de vue moléculaire, le niveau d'expression de plusieurs protéines est considérablement réduit dans les neurones. Il s'agit de protéines impliquées dans la signalisation canonique: Wnt3a*, β-caténine* et cycline D1*. La diminution de la cycline D1 suggère un arrêt de la prolifération cellulaire. Cette inhibition de la voie canonique Wnt* est en accord avec l'augmentation de l'expression de la protéine inhibitrice GSK3 β^* , provoquant la dégradation de la protéine clé, la β-caténine*. Parallèlement, il y a perturbation de la voie Wnt* non canonique avec diminution de l'expression de MKLP1*, CRMP3*, ErbB4* et KIF17*. En inhibant la voie non canonique, les NP-TiO₂ peuvent perturber le cytosquelette ou les microtubules cellulaires. En effet, MKLP1* est responsable de la répartition et du transport des microtubules dans les dendrites en développement. En complément, les protéines CRMPs* jouent un rôle essentiel dans la croissance des neurites. Les

effet, une localisation de TiO_2 -A au niveau des mitochondries viendrait supporter l'hypothèse d'une interaction des TiO_2 -R avec les protéines mitochondriales. Une analyse protéomique pourrait ouvrir des pistes mécanistiques intéressantes car dans cette étude, l'interaction de l'anatase cible les protéines et peut être des protéines mitochondriales. Il serait aussi intéressant d'avoir une idée de la part d'anion superoxyde formé du fait de la perturbation de la respiration mitochondriale. En effet, l'ajout de NAC* un agent antioxydant atténue partiellement les dommages dans les cellules traitées à l'anatase ; ce qui indique que le stress oxydant est en partie impliqué dans sa toxicité.

L'inhibition de la voie de signalisation Wnt induite par des nanoparticules de TiO₂ provoque un trouble du développement dendritique dans des cultures de neurones de rat

HONG F. et al. (2017). Nanoparticulate TiO₂-mediated inhibition of the Wnt signaling pathway causes dendritic development disorder in cultured rat hippocampal neurons. J Biomed Mater Res A, 105 (8): p.2139-2149.

Résumé

Dans cet article, les effets de NP-TiO₂ sur le développement et la morphologie dendritique ont été étudiés. Les mécanismes potentiellement associés à ces perturbations neuronales sont abordés avec la mesure de l'expression de protéines impliquées dans la voie de signalisation Wnt*. Les NP-TiO₂ testées sont des

perturbations de ErbB4* et KIF17* peuvent quant à elles, être le signe de survenue de perturbations des transmissions glutaminergiques.

Commentaire

Dans cette étude, le choix de cellules neuronales issues de l'hippocampe est un choix judicieux. En effet, c'est une zone majeure d'accumulation des NP-TiO₂ après instillation (5-6). D'ailleurs, des dommages ont déjà été observés avec la présence de vacuoles, de dégénérescence graisseuse ou d'arrangement dispersé des neurones dans la région CA1 de l'hippocampe. Ce choix de l'hippocampe est avisé car il joue un rôle clé dans l'apprentissage et la mémoire. De plus, un lien a été établi entre NP-TiO₂ et la perturbation d'un neurotransmetteur, le glutamate responsable de la transmission au niveau des dendrites en CA1 (7). Les auteurs explorent une voie peu étudiée en toxicité, celle de la signalisation Wnt*. Moins de dix articles existent sur ce sujet. Ce travail est très intéressant car il relie les altérations morphologiques obtenues dans les neurones à l'inhibition des voies Wnt* canoniques et non canoniques. Les modifications des épines dendritiques sont souvent associées à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire. Un résultat similaire a été obtenu dans une étude menée sur des kératinocytes où l'expression de la β -Caténine et de la E-Cadhérine est régulée à la baisse (8). Ce complexe protéique joue un rôle dans le maintien de l'intégrité épithéliale. Dans l'article analysé, les auteurs se limitent à l'analyse morphologique des cellules

neuronales pour déterminer un impact neurotoxique. Il aurait été intéressant d'évaluer le potentiel toxique des NP-TIO₂ en utilisant un test de cytotoxicité (métabolisation du MTT* ou libération de LDH*). Une altération du potentiel membranaire mitochondriale (MMP) ayant été détectée, une mesure des ERO* produits aurait été un plus car une quantité élevée d'ERO peut être à l'origine de cette perturbation. Ceci d'autant que la voie Wnt* peut être régulée par les ERO. En effet, une protéine liée à la thiorédoxine, la nucléoredoxine (NRX), bloque l'activation de la voie Wnt, en interagissant avec Dvl* (Disheveled), une protéine essentielle pour cette signalisation (9). La discussion autour du mécanisme est malheureusement peu appuyée. Les auteurs suggèrent une connexion avec les récepteur NMDAR car leur activation module le développement neurologique via la voie Wnt*. Au vu des résultats prometteurs, il paraît important de pousser plus loin les investigations pour mieux comprendre le mécanisme, d'autant qu'il a été montré que les nanoparticules de silice bloquent la transduction du signal Wnt*, en visant la protéine Dvl* (10).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Bien que les NP-TiO₂ soient utilisées dans de nombreuses applications commerciales, les dangers restent encore méconnus. L'article de YU et al. est particulièrement intéressant car les auteurs s'attachent à évaluer l'influence de la cristallinité dans leur toxicité. Dans cette étude, les NP-TiO₂ ne diffèrent que par leur cristallinité du fait d'un protocole de synthèse bien pensé. Il faut garder en mémoire que dans un milieu biologique de nombreux agrégats sont formés, ce qui modifie la taille des NPs. Les auteurs ont démontré que la réponse biologique faisant suite à l'exposition, varie bien en fonction de la cristallinité. Les NP-TiO₂ rutile, en s'accumulant au niveau de la surface interne de la membrane des lysosomes et en l'altérant, conduisent à une nécrose. La forme anatase par un mécanisme oxydant, déclenche dépendant du stress majoritairement une apoptose via la survenue de dommages mitochondriaux. Déterminer la toxicité spécifique de la forme anatase ou rutile reste encore un enjeu difficile. Il est fort probable qu'une variété de facteurs agisse pour dicter la réponse toxique. Actuellement, l'étude des effets sur le cerveau semble être un domaine de recherche en plein essor. L'article de Hong et al. montre que l'exposition de cellules neuronales à des NP-TiO₂ engendre des altérations des neurites. Ceci est relié pour la première fois à l'inhibition de la voie de signalisation Wnt, une voie clé du développement. Cet article ouvre une piste de recherche intéressante pour de nouveaux travaux visant à relier ces données à la perturbation des transmissions glutaminergiques déjà observée dans les neurones exposés.

GENERAL CONCLUSION

Although NP-TiO2 is used in many commercial applications, specific toxicity is still unknown. Article 1 is particularly interesting because the authors attempt to evaluate the influence of crystallinity. In this study, NP-TiO2 differs only in their crystallinity due to a well thought-out synthesis protocol. The authors demonstrated that the biological response varies well with crystallinity. The Rutile form leads to necrosis by accumulating at the level of the internal surface of the lysosome membrane and by altering it. The anatase form by a mechanism dependent on oxidative stress, mostly triggers apoptosis via the occurrence of mitochondrial damages. At present, the study of effects on the brain seems to be a great research area. Article 2 demonstrates that the exposure to NP-TiO2 generates many alterations of neuronal cells. For the first time, this result is connected to the inhibition of Wnt signaling pathway, a key pathway to development. This article opens up an interesting research pathway that can initiate new work attempting to link these data to the disturbance of glutaminergic transmissions observed in exposed neurons.

Lexique

β-caténine: protéine jouant un rôle central dans la voie Wnt. Son accumulation nucléaire détermine la réponse transcriptionnelle. Elle forme un complexe avec les facteurs de transcription TCF/LEF et active les gènes cibles de la voie Wnt comme la cycline D1 ou la connexine 43.

CRMP3: protéine qui appartient aux protéines cytosoliques CRMPs (Collapsin response mediator proteins) principalement exprimées dans le cerveau, jouant un rôle essentiel dans la croissance des neurites. La protéine CRMP3 est connue pour être exprimée lors du développement du cerveau, notamment lors de la formation de l'hippocampe.

Cycline D1: protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. Pendant, le cycle cellulaire, les cyclines interagissent avec leurs protéines kinases cycline-dépendantes (Cdk) spécifiques afin de former des complexes qui déclenchent la progression de la cellule dans le cycle cellulaire.

DVI : Disheveled ou protéine cytoplasmique qui après fixation du ligand Wnt sur son récepteur, recrute le complexe de dégradation et empêche donc la phosphorylation de la β-caténine.

Epines dendritiques : petites protrusions au niveau des dendrites de certains neurones, sites de réception et d'intégration de signaux synaptiques des axones des neurones pré-synaptiques.

ERO: espèces réactives de l'oxygène.

ErbB4: protéine essentielle pour le développement neuronal. Cette protéine interagit avec PSD95 ou densité post

synaptique (PSD) qui est une protéine présente au niveau des densités postsynaptiques des neurones. Cette dernière se lie à un ou plusieurs sous-types de récepteurs ionotropiques du glutamate.

Glutamate : neurotransmetteur excitateur majeur associé à l'apprentissage et la mémoire. Il serait associé à la maladie d'Alzheimer.

 $\mathsf{GSK3\beta}$: protéine faisant partie d'un complexe protéique avec axine et APC, qui assure la dégradation de la β -caténine et donc empêche sa translocation nucléaire, bloquant la voie Wnt canonique.

ICP: technique analytique à plasma induit (ICP, Inductively Coupled Plasma) mesure quantitativement la teneur en éléments d'un matériau.

KIF13: protéine impliquée dans le transport de la sous-unité NR2B du récepteur N-méthyl-D-aspartate. Ceci est nécessaire pour la transmission synaptique ou l'apprentissage.

LDH: la lactate-déshydrogénase (LDH) est sécrétée dans le milieux de culture à partir de cellules endommagées et est un marqueur biologique de la cytotoxicité

MAP2: protéine du cytosquelette, spécifique aux neurones, qui est utilisée comme marqueur du phénotype neuronal. Elle est impliquée dans l'assemblage des microtubules.

MKLP-1: mammalian kinesin-like protein-1, protéine responsable de la répartition non uniforme des microtubules dans la dendrite et du transport des microtubules.

MTT: bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium. Réactif présent dans un test de cytotoxicité basé sur l'activité d'une enzyme mitochondriale. La succinate déshydrogénase mitochondriale réduit le MTT en formazan dans les cellules vivantes actives.

NAC : N-acétylcystéine, un précurseur de glutathion qui permet un effet anti-oxydant.

Neurites: prolongement cytoplasmique neuronal qui donne à termes soit un axone soit une dendrite. Lors de la croissance, les neurites correspondent aux excroissances partant du corps neuronal et qui vont se différencier par la suite en dendrites ou axones.

NMDA (N-méthyl-D-aspartate) : récepteur ionotropique du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Ce récepteur-canal s'ouvre lors de la fixation du glutamate et laisse ensuite entrer les ions Na+ et surtout Ca^{2+.} Ces récepteurs du glutamate assurent le signal entre le neurone pré-synaptique et post-synaptique. Une activation excessive de ce récepteur peut conduire à une dégénérescence neuronale.

Taille: la taille primaire correspond à la taille des nanoparticules originelles. La distribution de taille reflète taille primaire et secondaire, c'est-à-dire résulte soit de l'agrégation des nanoparticules entre elles, soit des interactions avec les protéines du milieu de culture.

TEM: Transmission Electron Microscopy ou microscopie électronique en transmission, technique utilisant un faisceau d'électrons pour mettre un échantillon en image. Cette technique permet des hautes résolutions d'image.

Wnt: protéines qui constituent une grande famille de glycoprotéines, qui jouent un rôle dans le développement embryonnaire mais aussi dans le renouvellement des tissus adultes.

Wnt3a: ligand de la voie canonique Wnt/β-caténine.

Wnt canonique: les ligands se lient aux récepteurs Fizzled et agissent pour initier différentes voies de transduction. L'association ligand récepteur stimule une cascade d'événements moléculaires qui conduira à l'accumulation de la β -caténine.

Wnt non canonique: il existe deux voies non canoniques. Ces voies sont activées après qu'un ligand Wnt non-canonique tel que Wnt-5a se lie à un récepteur Wnt couplé à des corécepteurs de la voie non-canonique. Cela déclenche la voie Wnt/PKC-Ca2+ et la voie Wnt/PCP. La voie calcique induit une série de réaction aboutissant à l'accumulation de calcium intracellulaire. Dans la voie de polarité planaire (PCP), Wnt se fixe au récepteur pour former des complexes avec RhoA, Rac1 ou JNK pour stabiliser le cytosquelette d'actine et le réseau de microtubules.

Publications de référence

- 1 Hattori K. et al. (2017). Exposure to nano-size titanium dioxide causes oxidative damages in human mesothelial cells: The crystal form rather than size of particle contributes to cytotoxicity. Biochem Biophys Res Commun., 492(2): p.218-223.
- 2 **Jain AK.** et al. (2017). Impact of anatase titanium dioxide nanoparticles on mutagenic and genotoxic response in Chinese hamster lung fibroblast cells (V-79): The role of cellular uptake. Food Chem Toxicol, 105: p.127-139.
- 3 **Uboldi C.** et al. (2016). Role of the crystalline form of titanium dioxide nanoparticles: Rutile, and not anatase, induces toxic effects in Balb/3T3 mouse fibroblasts. Toxicol In Vitro, 31: p.137-45.
- 4 **Sweeney S.** et al. (2015). Nano-titanium dioxide bioreactivity with human alveolar type-I-like epithelial cells: Investigating crystalline phase as a critical determinant. Nanotoxicology, vol.9 (4): p.482-92.
- 5 **Wang JX.** et al. (2008). Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO_2 nanoparticles. Toxicology, 254: p.82–90.
- 6 Wang JX. et al. (2008). Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO_2 nanoparticles in the anatase, rutile crystal phases. Toxicol Lett., 183: p.72–80.
- 7 **Ze X.** et al. (2016). ${\rm TiO_2}$ nanoparticle-induced neurotoxicity may be involved in dysfunction of glutamate metabolism and its receptor expression in mice. Environ Toxicol., 31 (6): p.655-62.
- 8 **Wright C.** et al. (2017). Effects of titanium dioxide nanoparticles on human keratinocytes. Drug Chem Toxicol., 40 (1): p.90-100.
- 9 **Funato Y**. et al. (2010). Redox regulation of Wnt signalling via nucleoredoxin. Free Radic Res., 44 (4): p.379-88.

10 **Yi H.** et al. (2016). Silica Nanoparticles Target a Wnt Signal Transducer for Degradation and Impair Embryonic Development in Zebrafish. Theranostics, 6 (11): p.1810-20.

Revues de la littérature

Masuda T., Ishitani T. (2017). Context-dependent regulation of the β-catenin transcriptional complex supports diverse functions of Wnt/β-catenin signaling. J Biochem, 161 (1): p.9-17.

Song B., Zhou T., Yang W., et al. (2016). Contribution of oxidative stress to TiO2 nanoparticle-induced toxicity. Environ Toxicol Pharmacol, 48: p.130-140.

Song B., Zhang Y., Liu J., et al. (2016). Unraveling the neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles: focusing on molecular mechanisms. Beilstein J Nanotechnol, 7: p.645-54

Xiao Q., Chen Z., Jin X. et al. (2017). The many postures of noncanonical Wnt signaling in development and diseases. Biomed Pharmacother, 2017, 93: p.359-369.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Dissémination de nanoparticules manufacturées dans l'environnement : du modèle au terrain... et vice versa

Yann SIVRY I sivry@ipgp.fr

Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Institut de Physique du Globe de Paris, CNRS, 75205 Paris

Mots clés : Compartiments naturels, détection, eau de rivière, modélisation, processus

Les nanomatériaux manufacturés (NMMs*) sont une classe de polluants en pleine expansion et en dépit du nombre élevé d'études sur leur comportement en milieu naturel et leur écotoxicité, leur impact sur l'environnement reste relativement peu décrit (1). L'utilisation croissante de NMMs* et les émissions associées dans l'environnement génèrent la nécessité de déterminer leur impact potentiel, ce qui implique de connaître à la fois i) leur réactivité (physico-chimie, toxicité) et ii) leur concentration et leur distribution dans l'environnement. Pour le premier point, les expérimentations in situ ou ex situ, visant à fournir via l'observation et la mesure de leurs propriétés physico-chimiques, des données descriptives sur les NMMs*, ont été depuis dix ans privilégiées par les scientifiques. Cela a permis de combler en partie le défaut de connaissances sur le comportement des NMMs*. Cependant, la question de la concentration et de la distribution des NMMs* dans l'environnement reste moins bien déterminée à l'heure actuelle. Les mesures de terrain des concentrations en NMMs* en sont à leurs balbutiements (2) et requièrent le développement de techniques analytiques adaptées à la nanométrologie*. Parallèlement, ces dernières années des modèles d'exposition environnementale aux NMMs* ont été développés afin d'obtenir l'estimation des concentrations environnementales (3-7), mais ceux-ci peinent à être validés, faute de mesures in situ.

Dans ce contexte, il apparaît indispensable de rechercher la présence de nanomatériaux manufacturés disséminés dans les milieux naturels et donc de relever le défi analytique associé (concentrations de l'ordre du bruit de fond analytique, présence naturelle des éléments constitutifs des NPs*), mais également de développer des modèles dynamiques permettant de prédire la dissémination des NMMs* et leur comportement dans les différents compartiments environnementaux. Les articles de recherche sélectionnés ici répondent à ces attentes :

- l'étude réalisée par Garner et al. porte sur le développement et l'application d'un modèle prédictif qui inclut non seulement le transport et l'accumulation de nanomatériaux dans l'ensemble des compartiments et sous-compartiments environnementaux, mais intègre également les différents processus physico-chimiques étudiés expérimentalement par la communauté scientifique et qui sont susceptibles d'affecter le devenir des NMMs*;
- Reed et al. ont recherché dans la zone de baignade d'une eau de rivière, la présence de nanomatériaux issus de crèmes écrans solaires, en effectuant fréquemment des prélèvements et en utilisant l'analyse par Single-Counting ICPMS (spICPMS*) ainsi qu'un suivi des compositions élémentaires de l'eau amont vers l'aval de la rivière.

Evaluation du risque des nanomatériaux manufacturés dans l'environnement : développement et application du modèle nanoFate

GARNER K.L. et al. (2017). Assessing the Risk of Engineered Nanomaterials in the Environment: Development and Application of the nanoFate Model. Environ. Sci. Technol., 51: p.5541–5551.

Résumé

Dans cette étude, Garner et al. proposent le développement et l'application d'un modèle dynamique ayant pour vocation de prédire le comportement, le transport et l'accumulation des nanomatériaux manufacturés (NMMs*) dans différents compartiments environnementaux. Ce modèle, nommé "NanoFate", intègre une large gamme de processus et de compartiments environnementaux de façon à simuler au mieux les différents comportements des NMMs* en fonction de leur usage et de leur élimination au cours des différentes étapes de leur cycle de vie. Le modèle nanoFate permet de

prédire le devenir des NMMs* dans les différents compartiments environnementaux, eux-mêmes divisés en sous-compartiments : atmosphère (air ou aérosols), sols (urbains, naturels et agricoles, avec ou sans amendement en biosolides, sol de surface, sol profond et eau interstitielle), eau (douce, de mer, matières en suspension), ainsi que sédiments d'eau douce et marins. Les auteurs ont simulé 10 ans de rejets de CeO2NPs*, CuONPs*, TiO2NPs*, ZnONPs* dans la baie de San Francisco. Leurs résultats démontrent que même les NMMs* d'oxydes métalliques réputés solubles, tels que ZnO, peuvent être accumulés à l'état "Nano" dans l'environnement sur du long terme et ce à des teneurs dépassant les seuils toxiques dans les eaux de surface et les sols (8). Ce scénario est particulièrement plausible pour les NMMs* produits en grande quantité tels que ZnO et TiO₂. Les variations météorologiques conjuguées à certains scénarii de dissémination peuvent ponctuellement conduire à des accumulations de NMMs* jusqu'à des concentrations pour lesquelles une toxicité aigüe a été révélée (9). D'après le modèle NanoFate développé dans cette étude, même un scénario de faible rejet de NMMs* conduit rapidement à leur transfert dans tous les compartiments environnementaux et ce, quel que soit leur point d'entrée. Les plus fortes accumulations se font sous forme d'agrégats, dans les aérosols, les sédiments de rivière ou marins, ainsi que dans les sols agricoles amendés en biosolides (boues d'épuration).

Commentaire

Le modèle nanoFate développé et testé par Garner et al. est prédictif pour une large gamme de compartiments environnementaux, grâce à l'intégration de leurs caractéristiques physico-chimiques précises ainsi que de leur variabilité temporelle (dont l'hydrométéorologie). Il a la particularité d'intégrer, pour chaque type de NMMs*, son utilisation principale, le type de déchet où l'on peut le trouver et sa voie d'entrée dans le milieu naturel. Cependant, la prise en compte de la variabilité spatiale au sein d'un même compartiment serait particulièrement pertinente pour les concentrations d'exposition prédites à court terme, par exemple en cas de contamination aiguë accidentelle et avant diffusion au sein même du compartiment naturel. En revanche, les concentrations prédites sur le long terme, issues en général d'un processus d'accumulation, devraient être particulièrement prédites par le modèle nanoFate.

Par ailleurs, la comparaison entre le modèle NanoFate et les modèles précédents (10-12) met en évidence le poids des aspects climatiques et temporels dans les paramètres d'entrée du modèle, de même que l'effet de la composition chimique du compartiment environnemental considéré pour la concentration en NMMs* prédite. Tandis que le modèle nanoFate prend en compte une large gamme de processus de transformation affectant les NMMs* dans le milieu, ainsi que le devenir des produits de la transformation elle-même, il apparaît toujours nécessaire de conduire des études expérimentales permettant la détermination du rôle du milieu sur ces processus afin, notamment, de réduire les incertitudes sur les paramètres d'entrée du modèle, ce qui est important pour les processus d'exposition à court terme dans certains compartiments.

Suivi temporel de la dissémination du titane nanoparticulaire et de composés organiques issus d'écran solaire organique en période de baignade en eau naturelle

REED R.B. et al. (2017). Multi-day diurnal measurements of Ti-containing nanoparticle and organic sunscreen chemical release during recreational use of a natural surface water Environ Sci Nano, 4 (1): p.69-77.

Résumé

Dans cette étude, Reed et al. ont recherché la présence de composés issus d'écrans solaires dans une eau de rivière intensément utilisée pour la baignade. Pour cela, ils ont collecté toutes les heures, pendant 72 h, des échantillons d'eau dans la zone de baignade de la rivière Clear Creek à Golden, Colorado, USA. Ils ont ensuite recherché la présence, dans ces échantillons, de composés chimiques actifs issus d'écrans solaires, en particulier l'oxybenzone* des filtres organiques et le dioxyde de titane nanoparticulaire pour les filtres minéraux. Une augmentation de la concentration en oxybenzone* (de 100ng/L à environ 275ng/L) est observée

chaque jour lors du pic de fréquentation du site de baignade, soit approximativement entre 12h00 et 19h00. Simultanément, une augmentation des concentrations en titane est mesurée dans ces échantillons (de 10ng/L à environ 25ng/L) de même qu'une augmentation en aluminium et en fer, deux éléments naturellement co-localisés avec le titane. En période de baignade, les rapports élémentaires Ti/Al et Ti/Fe montrent une augmentation par rapport au bruit de fond géochimique (mesuré en amont de la zone de baignade). Les auteurs réalisent une estimation du bilan de masse en titane nanoparticulaire issu des filtres solaires et proposent que l'augmentation journalière en titane mesuré soit également liée à la remise en suspension des sédiments du fond par les baigneurs. Cela signifierait que les sédiments remis en suspension ont une teneur en Ti supérieure aux sédiments naturels (amont).

Parallèlement, la technique de Single-Counting ICPMS (spICPMS*) utilisée pour distinguer le Ti colloïdal du titane dissous, ne révèle aucune variation journalière en terme de concentration en nombre de particules.

Commentaire

Cette étude représente le premier suivi journalier de la dissémination des composés issus de filtres solaires, dans un système d'eau naturelle. Elle met en lumière le défi actuel de la détection des nanoparticules dans l'environnement et, plus particulièrement, leur distinction du bruit de fond géochimique. La mesure combinée de l'oxybenzone* et du titane nanoparticulaire est d'ailleurs une approche originale qui permet aux auteurs de discuter la quantité de Ti réellement apportée par les baigneurs. Face à la difficulté de distinguer les sources anthropiques (filtres solaires ou autres sources en amont de la zone de baignade) du bruit de fond naturel, les auteurs proposent un calcul original visant à estimer la proportion de Ti issue des filtres (et donc potentiellement nanoparticulaire) et celle issue de la remise en suspension des sédiments. Or, il s'agit-là d'une extrapolation basée sur de multiples paramètres, dont certains, comme la quantité de crème solaire moyenne utilisée par baigneur est entachée d'incertitude. Par ailleurs, bien que l'interprétation proposée par Reed et al. au sujet de la remise en suspension des sédiments de fond soit des plus pertinentes pour expliquer les mesures en Ti et, en particulier, l'évolution des rapports élémentaires, les auteurs n'avancent aucune explication quant à la composition de ces sédiments qui diffère de celle du fond géochimique. Pourrait-il y avoir, dans cette zone de dissémination de TiO₂ nanoparticulaire, une sédimentation de ces NMMs* sous forme d'agrégats, remobilisés ensuite par de nouveaux baigneurs?

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les Nanomatériaux Manufacturés (NMMs*) sont de plus en plus produits et leur large gamme d'applications dans des domaines très variés, augmente leur dissémination dans les systèmes environnementaux. Les compartiments aquatiques (eaux et sédiments) et terrestres (sols) sont prédits comme étant les principaux réceptacles de ces NMMs* (comme vecteurs et comme puits. respectivement). Dans ces compartiments, les particules sont sujettes à de nombreux processus dynamiques tels que les processus physiques, chimiques et biologiques, et peuvent donc subir des transformations profondes par rapport à leur état d'origine. Ces voies de transformations peuvent avoir de fortes implications sur le devenir, le transport, la persistance, la biodisponibilité et les effets toxiques des NPs*. Les modèles de dissémination des NMMs* en milieu naturel ont évolué depuis les premières évaluations des flux, auxquels manquaient les processus nano-spécifiques, jusqu'à des modèles plus sophistiqués qui incluent certains processus spécifiques (tels le nonéquilibre ou l'équilibre dynamique), avec un focus sur des processus fondamentaux tels l'agglomération, la sédimentation et la dissolution, comme proposés par Garner et al.Les modèles développés jusqu'à présent nécessitent un paramétrage, une calibration et une validation des données expérimentales de laboratoire et/ou de mésocosme, avec celles acquises sur le terrain, plutôt qu'une extension vers des modèles plus complexes ou plus sophistiqués incluant de façon exhaustive l'ensemble des processus de transformation possibles. Dans ce contexte, une validation signifie la détermination du degré avec lequel un résultat de simulation est une représentation précise du monde réel. Une telle validation de modèle requiert en priorité des méthodes analytiques adaptées qui permettent l'obtention de données fiables. Une des principales limitations actuelles de la nanométrologie* est la multitude de nanomatériaux présents dans les systèmes naturels : tandis qu'une minorité sont des NMMs*, de nombreuses autres particules d'origine naturelle sont présents dans les milieux. Les outils analytiques existants ne sont pas encore capables de distinguer les nanomatériaux naturels de ceux manufacturés, quand il s'agit de faibles concentrations attendues dans les matrices environnementales. L'utilisation des rapports élémentaires, tel que proposé par Reed et al., peut aider à détecter des augmentations élémentaires en présence de particules naturelles à l'échelle d'une semaine, mais ne sont pas assez sensibles pour des études journalières. La Single-particle ICPMS* est une technique prometteuse pour la détection de NPs* dans des échantillons naturels, mais le suivi d'un seul élément à la fois n'est pas suffisant pour différentier les nanoparticules manufacturées des naturelles. En revanche, la détection multi-élémentaire de particules discrètes par spICPMS* est prometteuse pour de futures analyses environnementales (13). Des efforts conjoints entre les expérimentateurs et les modélisateurs pour produire des données de base fiables devraient à l'avenir permettre de faire progresser ces champs de recherche plus rapidement.

GENERAL CONCLUSION

Engineered Nanomaterials (ENMs*) are always more and more produced and their wide applications in various areas increase their release into the environmental systems. Aquatic (water and sediments) and terrestrial compartments are predicted to be the destination of the released NMMs*. In these compartments, the particles are subjected to various dynamic processes such as physical, chemical and biological processes, and undergo transformations which drive them away from their pristine state. These transformation pathways can have strong implications for the fate, transport, persistence, bioavailability and toxic-effects of the NPs*.

Fate models have evolved from substance flow analysis models that lack nano-specific processes to more advanced mechanistic models that (at least partially) take nano-specific (typically non-equilibrium, dynamic) processes into account, with a focus on key fate processes such as agglomeration, sedimentation and dissolution, as proposed by Garner et al. The models developed so far require parameterization, calibration and validation with available data, e.g. field data (if available), or experimental data (e.g. aquatic and terrestrial mesocosms), rather than extension to more complex and sophisticated models that include all possible transformation processes.

In this context, validation means to determine the degree to which the simulation results from a model are accurate representations of the real world by comparison with analytical data. Therefore, for such a model validation procedure, analytical methods need to be available which provide information in the same subject area. Currently, a major issue with nanometrology is that a multitude of nanomaterials are present in natural systems but only some are ENMs*, various other particles of natural origin are abundant in the same systems. The analytical tools available are not yet capable to distinguish the natural from engineered nanomaterials at the low

ENMs* concentrations expected in complex environmental matrices. The use of element ratios, as proposed by Reed et al., can help to detect the increase of one element in the presence of natural particles over weekly time scales, but may not always be sensitive enough for a diurnal study. Single particle ICPMS* is a promising technique for the detection of many NPs* in environmental samples, but single-element monitoring by this technique is often not sufficient for differentiation of engineered from natural particles. Multi-element detection in each discrete particle by spICPMS* is promising for future environmental analysis (13).

Collaborative efforts between experimentalists and modelers to generate appropriate ground-truth data would advance the field most rapidly.

Lexique

MMs, ENMs: Nanomatériaux manufacturés, Engineered Nanomaterials. Un nanomatériau est un matériau possédant des propriétés particulières à cause de sa taille et sa structure nanométrique. Les nanomatériaux sont - au sens commun du terme - habituellement issus de la nanotechnologie, à la différence des nanoparticules qui peuvent être d'origine naturelle ou résulter de procédés industriels.

Nanométrologie : la nanométrologie est l'ensemble des techniques visant à mesurer diverses dimensions (submicrométriques) du monde des nanomatériaux.

spICPMS: Single particle ICPMS, ou comptage individuel de particule par ICPMS. Technique analytique permettant de mesurer la composition, la quantité et la distribution en taille des nanoparticules métalliques en suspension dans des matrices aqueuses. Il s'agit de mesurer par ICPMS le signal émis par une suspension de particules sur une durée de plusieurs secondes, en intégrant successivement le signal sur un pas de temps très court (0,1-1ms). Cela permet de distinguer le signal, continu, des éléments sous forme dissoute, de celui, ponctuel et élevé (pic), correspondant au nuage d'ions généré lors du passage d'une particule dans le plasma. Voir Bulletin de veille scientifique - Agents Physiques. 26:8-12, Anses - 2015.

NPs, CeO₂NPs, CuONPs, TiO₂NPs, ZnONPs: Nanoparticule, i.e. particule ayant ses trois dimensions inférieures à 100 nm. Nanoparticule de dioxyde de cérium, d'oxyde de cuivre, de dioxide de titane, d'oxyde de zinc.

Oxybenzone: Composé chimique organique de formule brute $C_{14}H_{12}O_3$, se présentant comme un solide blanc très soluble dans la plupart des solvants organiques et classé parmi les kétones aromatiques (aussi dénommées benzophénones). Il est utilisé comme filtre ultraviolet dans les crèmes solaires.

Publications de référence

- 1 **Cornelis G.** (2015). Fate descriptors for engineered nanoparticles: the good, the bad, and the ugly. Environmental Science: Nano, 1: p.928-935.
- 2 **Gondikas AP.** et al. (2014). Release of TiO_2 Nanoparticles from Sunscreens into Surface Waters: A One-Year Survey at the Old Danube Recreational Lake. Environmental Science & Technology, 48: p.5415-5422.
- 3 **Gottschalk F.** et al. (2011). Engineered nanomaterials in rivers Exposure scenarios for Switzerland at high spatial and temporal resolution. Environmental Pollution, 159: p.3439-3445.
- 4 **Gottschalk F.** et al. (2009). Modeled Environmental Concentrations of Engineered Nanomaterials (TiO(2), ZnO, Ag, CNT, Fullerenes) for Different Regions. Environmental Science & Technology, 43: p.9216-9222.
- 5 **Mueller NC.** et al. (2013). Modeling the flows of engineered nanomaterials during waste handling. Environmental Science: Processes & Impacts, 15: p.251-259.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

- 6 **Nowack B.** et al. (2013). Analysis of the occupational, consumer and environmental exposure to engineered nanomaterials used in 10 technology sectors. Nanotoxicology, 7: p.1152-1156.
- 7 **Mueller NC.** et al. (2008). Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment. Environmental Science & Technology, 42: p.4447-4453.
- 8 **Rousk J.** et al. (2012). Comparative Toxicity of Nanoparticulate CuO and ZnO to Soil Bacterial Communities. PLoS ONE, 7
- 9 Waalewijn-Kool PL. et al. (2014). Bioaccumulation and toxicity of silver nanoparticles and silver nitrate to the soil arthropod Folsomia candida. Ecotoxicology, 23: p.1629–1637.
- 10 **Praetorius A.** et al. (2012). Development of Environmental Fate Models for Engineered Nanoparticles: A Case Study of TiO_2 Nanoparticles in the Rhine River. Environmental Science & Technology, 46: p.6705–6713.
- 11 **Liu HH.** et al. (2014). Multimedia Environmental Distribution of Engineered Nanomaterials. Environmental Science & Technology, 48: p.3281–3292.
- 12 **Meesters JAJ.** et al. (2014). Multimedia Modeling of Engineered Nanoparticles with SimpleBox4nano: Model Definition and Evaluation. Environmental Science & Technology, 48: p.5726–5736.
- 13 **Praetorius A.** et al. (2017). Single-particle multi-element fingerprinting (spMEF) using inductively-coupled plasma time-of-flight mass spectrometry (ICP-TOFMS) to identify engineered nanoparticles against the elevated natural background in soils. Environmental Science: Nano, 4: p.307-314.

Revues de la littérature

Amde M. et al. (2017). Transformation and bioavailability of metal oxide nanoparticles in aquatic and terrestrial environments. A review. Environmental Pollution, 230: p.250-267.

Yu S. et al. (2017). Interactions between engineered nanoparticles and dissolved organic matter: A review on mechanisms and environmental effects. Journal of Environmental Sciences, 63: p.198-217

Baalousha M. et al. (2016). Modeling nanomaterial fate and uptake in the environment: current knowledge a future trends. Environmental Science: Nano, 3: p.323-345.

Holden PA. et al. (2016). Considerations of Environmentally Relevant Test Conditions for Improved Evaluation of Ecological Hazards of Engineered Nanomaterials. Environmental Science & Technology, 50: p.6124-6145.

Application des nanoparticules par voie topique : avancée médicale entre bénéfice et risque

Ludwig VINCHES I ludwig.vinches@gmail.com

École de technologie supérieure, Département de génie mécanique, Montréal, Canada

Mots clés : Accumulation, couches cutanées, nanoparticules, vecteurs de médicaments, voie topique

Depuis quelques années, les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique intègrent les nanoparticules manufacturées (NPM) dans leurs protocoles de soins ou dans la formulation de médicaments (1). Par exemple, les nanoparticules d'argent vont être utilisées dans des onguents ou ajoutées à des formulations de pansements, du fait de leurs propriétés antibactériennes (2). Certaines thérapies contre le cancer ont montré une meilleure efficacité, lorsque la molécule active est jumelée avec des nanoparticules d'or jouant le rôle de vecteur du médicament (3). Plus récemment, des chercheurs se sont focalisés sur la possibilité d'utiliser les NPM « intelligentes » comme vecteurs de médicaments en application topique*, c'est-à-dire, capables de libérer le médicament en des endroits spécifiques du follicule pileux où il pourra pénétrer ensuite dans le tissu folliculaire. Cette méthode d'administration d'un principe actif, présente de nombreux avantages comme la facilité d'application ou la réduction d'effets secondaires mais présente aussi des difficultés dues par exemple à une accumulation de NPM pouvant induire des risques pour la santé (4, 5). D'un autre côté, de nombreuses études ont montré que les NPM peuvent passer à travers les différentes couches cutanées et se retrouver dans l'urine et dans le sang, quelques jours voire quelques mois après l'exposition (6). Connaissant la toxicité de certaines NPM (7), le problème de leur accumulation reste un obstacle majeur lors de leur emploi dans des traitements par voie topique. La première publication présente une nouvelle stratégie de délivrance de la vitamine C par voie topique en utilisant des NPM pour traiter l'hyperpigmentation de la peau. Le second article met l'accent sur l'accumulation de NPM fonctionnalisées dans les différentes couches de la peau (couche cornée, follicules pileux et derme).

Nanoparticules dans un gel destiné à administrer de la vitamine C par voie topique

DUARAH S. et al. (2017). Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. Drug delivery and translational research, 7 (5): p.750-760.

Résumé

Dans cet article, les auteurs ont mis au point une nouvelle formulation pour administrer de la vitamine C par voie topique dans le but d'améliorer le traitement de l'hyperpigmentation* cutanée. La formulation consiste à encapsuler de la vitamine C dans des nanoparticules (NP), qui sont ensuite dispersées dans un gel de polymère. Tout d'abord, les NP chargées en vitamine C ont été synthétisées suivant cinq ratios vitamine C/polymère allant de 1 à 5. Plusieurs paramètres physico-chimiques (taille des particules, potentiel zêta*, indice de polydispersité, pH) sont évalués ainsi que la teneur en vitamine C des NP et leur efficacité de cas, la viabilité des cellules après test est comprise entre 80 et 100 % ce qui signifie que la formulation proposée par les auteurs est non-toxique dans les conditions expérimentales de l'étude.

Commentaire

mêmes dispersées dans un gel pour application topique. Les auteurs s'attachent à bien détailler toutes les étapes de leur

piégeage de la vitamine C. Les auteurs ont montré que la formulation avec le ratio de 1 pour 3 est optimale, car elle présente, entre autres, un pH voisin de celui de la peau, une teneur en médicaments de 99 % et une efficacité de piégeage proche de 90 %. À l'aide d'une technique de dialyse, le pourcentage de relargage du médicament a été mesuré sur une période de 8 heures. L'encapsulation de la vitamine C permet un relargage progressif de la substance médicamenteuse. Pour faciliter son application, les auteurs ont dispersé les NP de vitamine C (formulation de ratio 1:3) dans un gel. Trois concentrations de vitamine C ont été testées (3, 5 et 7%) et différents paramètres comme l'étalement, la viscosité ou le pourcentage du contenu médicamenteux ont été mesurés. Avec un relargage de 25 % après 8 heures d'application, les résultats sont optimaux pour un gel à 3 % de vitamine C. Les auteurs complètent leur étude en évaluant la cytotoxicité de la formulation de ratio 1 : 3 sur des fibroblastes* embryonnaires de rat à des concentrations allant de 12,5 à 200 μg/mL. Dans tous les

Un excès de mélanine* peut engendrer une hyperpigmentation* de la peau. Afin d'y remédier, la vitamine C pourrait être utilisée par voie topique*. Cependant, la vitamine C se dégrade rapidement ce qui diminue significativement son efficacité. Cet article relate une formulation médicamenteuse originale, qui consiste à encapsuler de la vitamine C dans des NP qui sont elles-

protocole expérimental. Ils décomposent leur étude en trois étapes : la synthèse, la dispersion dans une matrice en gel et l'évaluation de la cytotoxicité du produit. Les résultats concluent à la stabilité du produit, à son relargage progressif, son application facilitée et sa non-toxicité aux doses testées. Bien que les tests de cytotoxicité aient montré un pourcentage de viabilité cellulaire de 80 à 100 % après traitement avec le produit synthétisé, il aurait été intéressant de mener une étude semblable avec des cellules de peau humaine. De plus, l'utilisation de peau humaine aurait permis d'évaluer plus adéquatement l'étalement du produit et possiblement sa pénétration dans les différentes couches de la structure du derme. Enfin, l'efficacité du produit sur la réduction de mélanine n'a pas été encore prouvée. Cette étude marque une avancée pour la formulation de médicaments administrés par voie topique. En effet, l'utilisation des nanoparticules comme vecteurs de médicaments rend la voie dermique beaucoup plus accessible. Cependant, le type de nanoparticules utilisées pour encapsuler le médicament ou le principe actif doit particulièrement être étudié, dont sa toxicité et son éventuelle accumulation dans l'organisme. Les auteurs ont conscience que des études supplémentaires doivent être menées afin de pouvoir garantir la sécurité, la qualité, la stabilité et l'efficacité d'un tel produit.

Accumulation préférentielle de nanotiges d'or dans les follicules pileux de la peau humaine : effet de la chimie de surface des nanoparticules

MAHMOUD NN. et al. (2017). Preferential accumulation of gold nanorods into human skin hair follicles: effect of nanoparticle surface chemistry. Journal of Colloid and Interface Science, 503: p.95-102.

Résumé

Cet article détermine les zones préférentielles de la structure de la peau où des nanoparticules d'or (NP-Or) fonctionnalisées peuvent s'accumuler. Pour cela, les auteurs ont synthétisé des NP-Or qu'ils ont ensuite fonctionnalisées avec différents types de ligands*, choisis en fonction de leur charge ou de leur affinité avec le caractère hydrophile du derme ou lipophile* du follicule pileux. Les NP-Or obtenues sont caractérisées par zêtamétrie et par microscopie. Les résultats sont conformes aux attentes des auteurs tant d'un point de vue de la charge, de la forme que de la stabilité (pas d'agglomération). Les différentes nanoparticules sont déposées sur la face externe de la peau (échantillons à forte densité de poils provenant d'un donneur ayant subi une chirurgie esthétique abdominale) pendant 24 heures à une température de 37°C. La face interne est maintenue en contact avec une solution physiologique. À la fin de ce traitement, la première couche de la peau (couche cornée) est retirée pour être analysée. Le derme ainsi que les follicules pileux sont également isolés. Les premiers résultats obtenus par spectrométrie d'émission optique à plasma induit concernent l'effet de la charge de surface sur l'accumulation des NP-Or. Selon le type de ligands, le pourcentage de particules pénétrantes diffère. Il apparait ainsi que les NP-Or fonctionnalisées avec le ligand PS (polystyrène hydrophobe) s'accumulent plus facilement dans les follicules pileux (13 %) et qu'en revanche, les NP-Or fonctionnalisées avec le ligand (polyéthylène glycol neutre) s'accumulent principalement dans le derme (13 %) et dans la couche cornée

(8 %). Les deux autres types de ligand ne présentent pas d'accumulation supérieure à 2 %. Dans un second temps, les auteurs ont évalué la distribution spatiale des NP-Or fonctionnalisées avec du PEG dans les follicules pileux et les couches cutanées à l'aide d'un spectromètre de masse à plasma induit couplé à l'ablation laser. Les résultats montrent une concentration élevée d'or dans la couche cornée (10 μ g/g). Dans le derme, la distribution est hétérogène (1 à 10μ g/g). L'or est également distribué dans les follicules pileux. Ces résultats présentent une bonne corrélation avec ceux obtenus dans l'étude de Duarah et al. En conclusion, les NP-Or hydrophobes seraient plus adaptées pour cibler les follicules pileux alors que les NP-Or fonctionnalisées avec du PEG seraient plus appropriées pour atteindre le derme, en raison de leur caractère hydrophile.

Commentaire

Dans cet article, les auteurs mettent en évidence l'accumulation de NP-Or fonctionnalisées, dans les différentes couches de la peau. En fonction de leur charge de surface, elles pénètrent préférentiellement dans la couche cornée, les follicules pileux ou le derme. Cette préférence est principalement due au caractère hydrophile ou lipophile des sites de pénétration.

Ces résultats apportent deux conclusions importantes. Premièrement, ils confirment le passage de NP-Or à travers les structures de la peau, mais aussi leur accumulation mesurable. Bien que le but de ce travail ne soit pas de déterminer la toxicité éventuelle de ces nanoparticules fonctionnalisées dans cette région du corps, une étude toxicologique serait nécessaire. En effet, des doses cumulées pourraient entrainer des effets indésirables comme des dermatites. De plus cette accumulation ne permet pas la délivrance du principe actif ce qui risque de réduire considérablement son efficacité. Dans un second temps, les auteurs répondent indirectement à la problématique d'une pénétration facilitée. En effet, en connaissant les effets de la charge de surface due aux différents ligands, des nouvelles recherches pourraient permettre la mise au point de vecteurs médicamenteux plus efficaces en favorisant la pénétration des différentes couches de la peau, sans pour autant favoriser des accumulations indésirables.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces articles présentent les deux faces d'une même médaille. D'un côté, Duarah et al. ont développé une stratégie innovante pour favoriser l'utilisation de nanoparticules manufacturées comme vecteur de médicament dans le cadre d'un traitement par voie topique. D'un autre côté, Mahmoud et al. ont quantifié l'accumulation des NPM dans les différentes couches cutanées, ce qui pourrait, à concentration déterminée, se révéler toxique et se traduire par exemple, par des dermatites ou autres effets indésirables cutanés. Ces travaux s'appuient sur des protocoles expérimentaux rigoureux et utilisent de multiples technologies de pointe nécessaires pour caractériser les nanoparticules, en particulier dans le domaine du vivant. Les résultats présentés dans ces deux articles sont complémentaires.

En effet, dans le cas d'une hyperpigmentation de la peau, c'est le derme qui doit être traité. Ainsi, en ciblant la bonne fonctionnalisation, il serait possible de cibler uniquement le derme sans pour autant créer une accumulation dans la couche cornée ou dans les follicules pileux. Parfaire nos connaissances dans ce domaine permettra une amélioration des traitements administrés par voie topique, mais également de limiter les effets d'accumulation néfastes dans les différentes couches de la peau.

GENERAL CONCLUSION

These articles present the two sides of the same coin. On the one hand, the authors of the first article develop an effective strategy, safe at first glance, to promote the use of manufactured nanoparticles (MNP) as a drug carrier in the context of topical treatment. On the other hand, the second article attempts to quantify the accumulation of MNPs in the various skin layers, which could, at a given concentration, prove toxic and induce, for example, dermatitis or other skin diseases.

This work is based on rigorous experimental protocols and on the use of multiple advanced technologies necessary to characterize nanoparticles and in particular in the field of living organisms.

The results presented in these two articles are complementary. Indeed, a better knowledge of the effects of surface charge (variable depending on the type of functionalization) could facilitate the penetration of MNP through the different layers of the skin without creating accumulations. It could also be used to target specific skin layers. Indeed, in the case of hyperpigmentation of the skin, it is the dermis that must be treated. However, by employing good functionalization, it would be possible to target only the dermis without adverse accumulations in the stratum corneum or in the hair follicles. Improving our knowledge in this area will allow us to better perfect topically administered treatments, but also permit us to limit adverse effects of accumulation in the different layers of the skin.

Lexique

Fibroblaste: cellule de soutien présente dans le tissu conjonctif et en particulier dans le derme.

Hyperpigmentation: assombrissement de la peau dû à une augmentation de la concentration en mélanine

Ligand : molécule ayant la capacité de se lier à un ou plusieurs récepteurs.

Lipophile: se dit d'une substance chimique qui est soluble dans un corps gras.

Mélanine: pigment biologique responsable de la coloration de la peau, des cheveux ou encore des yeux

Potentiel zêta: indicateur des interactions entre des particules en solution traduisant leur stabilité.

Topique: se dit d'un médicament dont l'application se fait sur une partie externe du corps.

Publications de référence

- 1 **Gratton S.** et al. (2007). Nanofabricated particles for engineered drug therapies: A preliminary Biodistribution study of PRINT (TM) nanoparticles. Journal of Controlled Release, 121: p.10-18.
- 2 **Ge L.** et al. (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. International. Journal of Nanomedecine, 9: p.2399-2407.
- 3 **Gholipourmalekabadi M.** et al. (2017). Targeted Drug Delivery Based on Gold Nanoparticle Derivatives. Current Pharmaceutical Design, 23: p.2918-2929.
- 4 **Prow TW.** et al. (2011). Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 63: p.470-491.
- 5 **Patzelt A.** et al. (2017). Do nanoparticles have a future in dermal drug delivery? Journal of Controlled Release, 246: p.174-182.
- 6 **Gulson B.** et al. (2010). Small Amounts of Zinc from Zinc Oxide Particles in Sunscreens Applied Outdoors Are Absorbed through Human Skin. Toxicological Sciences, 118: p.140-149.
- 7 **Alkilany MA.** et al. (2010). Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? Journal of Nanoparticle Research, vol.12: p.2313-2333.

Revues de la littérature

Nawaz A. et al. (2017). Microwave as skin permeation enhancer for transdermal drug delivery of chitosan-5-fluorouracil nanoparticles. Carbohydrate Polymers, 157: p.906-919.

Zoubari G. et al. (2017). Effect of drug solubility and lipid carrier on drug release from lipid nanoparticles for dermal delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 110: p. 39-46.

Takeuchi I. et al. (2017). Skin permeability and transdermal delivery route of 50-nm indomethacin-loaded PLGA nanoparticles. Colloids and Surface. B, Biointerfaces, 159: p.312-317.

Ferreira M. et al. (2017). Topical co-delivery of methotrexate and etanercept using lipid nanoparticles: A targeted approach for psoriasis management. Colloids and Surface. B, Biointerfaces, 159: p.23-29.

Sapino S. et al. (2017). Mesoporous silica nanoparticles as a promising skin delivery system for methotrexate. International Journal of Pharmaceutics, 530 (1-2): p.239-248.

Liens d'intérêts



de Jeille Connaître, évaluer, protéger de Jeille Cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique Agents chimiques

Réponses moléculaires à l'exposition à différents insecticides chez les abeilles

Laurence VERNIS I laurence.vernis@curie.fr

Inserm, UMR3348 CNRS/Institut Curie, Orsay

Mots clés : Abeille, exposition, pesticides, réponse moléculaire, toxicité

Les abeilles sont des insectes qui jouent un rôle environnemental déterminant, notamment en pollinisant les plantes indigènes et les cultures. Les colonies d'abeilles mellifères *Apis mellifera* ont connu un déclin alarmant au cours des dernières années, que l'activité des apiculteurs ne parvient pas à compenser, et qui pourrait avoir des conséquences graves en termes de production agricole, de sécurité alimentaire, de santé et d'écologie. De nombreux facteurs, dont les pathogènes, la fragmentation de l'habitat, et les pesticides sont responsables de ce phénomène. Parmi les pesticides, les insecticides néonicotinoides* par exemple, sont des molécules neurotoxiques utilisées très largement en agriculture, et qui persistent dans l'environnement. Depuis les premières autorisations de ces molécules dans les années 90, des inquiétudes croissantes sont exprimées, notamment en Europe, car elles sont soupçonnées de participer au déclin des abeilles, provoquant leur désorientation et diminuant leur capacité de reproduction. Dans ce contexte, la prise en compte d'éléments nouveaux, notamment de publications scientifiques et de données issues d'études de plein champ récentes, ont amené l'Anses et l'Efsa à émettre des recommandations de restriction d'usage, et à rediscuter les autorisations de mise sur le marché (1). Les effets neurologiques des pesticides observés chez les abeilles sont en effet notables; cependant les déterminants moléculaires de cette toxicité sont encore mal connus. Les deux articles de cette note analysent les conséquences moléculaires d'une exposition des abeilles à des insecticides variés, à des doses comparables à celles utilisées en agriculture et retrouvées dans l'environnement.

Le premier article analysé s'intéresse aux effets moléculaires de deux insecticides organophosphorés, le chlorpyrifos et le malathion, d'une molécule de la famille des pyréthrinoïdes, la cyperméthrine, et de l'activateur des récepteurs de ryanodine chez les insectes, le chlorantraniliprole.

Le second article décortique le mode d'action moléculaire d'un insecticide néonicotinoïde, l'imidaclopride.

L'exposition des abeilles (Apis mellifera) à différentes classes d'insecticides à des concentrations voisines des contaminations environnementales, provoque des réponses moléculaires distinctes

CHRISTEN V. et al. (2017). Exposure of honey bees (Apis mellifera) to different classes of insecticides exhibit distinct molecular effect patterns at concentrations that mimic environmental contamination. Environmental Pollution, 226: p.48-59.

Résumé

Les auteurs ont étudié les conséquences sur le plan moléculaire, d'une exposition des abeilles à quatre insecticides appartenant à trois familles chimiques distinctes : le chlorpyrifos et le malathion qui font partie des organophosphorés, la cyperméthrine de la famille des pyréthrinoïdes, et un activateur des récepteurs de ryanodine chez les insectes, le chlorantraniliprole. Ils ont tout d'abord analysé les modifications transcriptionnelles* induites après 24h, 48h et 72h d'exposition des abeilles maintenues dans des cages contenant des concentrations variables de ces composés contenus dans des solutions de glucose. Les cerveaux des abeilles exposées ont ensuite été prélevés et plusieurs transcrits ont été analysés : les transcrits des gènes codant pour les sous-unités des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine alpha 1 et 2 (nAChRα1, nAChRα2), de plusieurs gènes du système immunitaire dont la vitellogénine, très

présente chez les abeilles, de gènes impliqués dans la détoxification (cytochromes P450) et dans la voie de réponse au stress du réticulum endoplasmique*. En présence de chacun des guatre insecticides, les résultats montrent une forte modification de l'expression des gènes relatifs au système immunitaire ainsi que du cytochrome P450 (augmentation ou diminution), suggérant des interférences métaboliques et des conséquences négatives sur la santé des abeilles. L'exposition aux quatre molécules s'accompagne d'une diminution de l'expression de nAChRlpha1 et nAChRlpha2 qui est plus marquée en présence de chlorantraniliprole. L'analyse de l'expression de la vitellogénine a révélé des réponses différentes aux quatre molécules. Induite précocement par le chlorpyrifos et la cyperméthrine, elle est fortement réprimée par le malathion et le chlorantraniliprole. Selon les concentrations de chlorpyrifos et de cyperméthrine, on observe même des effets opposés, soulignant la complexité des réponses métaboliques induites.

Des effets opposés sont également observables pour tous les gènes du stress du réticulum étudié, en réponse aux doses croissantes de chlorantraniliprole. Ce résultat est indicatif d'une perturbation chronique de l'homéostasie calcique qui est très probablement à l'origine de la toxicité de cet insecticide. En conclusion, cette étude montre des réponses transcriptionnelles qui sont variables en nature et en intensité dans le cas d'une exposition aux quatre insecticides testés.

Commentaire

Cette étude est focalisée volontairement sur de faibles doses d'insecticides, de l'ordre du ng/abeille. Pour comparaison, les DLs_{50} du chlorpyrifos (67ng/abeille), du malathion (9200ng/abeille), de la cyperméthrine (64ng/abeille) du chlorantraniliprole (104000ng/abeille) sont 60 à 100000 fois plus élevées que les doses utilisées dans l'étude. Cependant, le chlorpyrifos a été détecté chez des abeilles aux Etats-Unis, à des niveaux de contamination allant jusqu'à 1,1 ng/abeille, et le malathion à des doses jusqu'à 6,1 ng/abeille (2). Des concentrations de cyperméthrine de l'ordre de 4,9 ng/abeille ont également été reportées (3-5). En l'absence de dosage de la contamination par le chlorantraniliprole chez les abeilles, on peut considérer raisonnablement qu'une dose de l'ordre du ng/abeille est pertinente, puisqu'il présente une DL50 beaucoup plus élevée que le chlorpyrifos par exemple, retrouvé comme contaminant à 1.1 ng/abeille. Au cours de l'étude, les doses les plus faibles utilisées, et montrant un effet, sont de 0,06 ng/abeille (chlorpyrifos), 0,9 ng/abeille (malathion), 0,3 ng/abeille (cyperméthrine) et 1,0 ng/abeille (chlorantraniliprole), soit des doses proches ou plus faibles que les contaminations relevées chez des abeilles exposées. Ainsi, aucune mortalité directe n'a été observée au cours des expériences. Cette étude permet de conclure que les différents insecticides testés à des concentrations réalistes induisent des réponses moléculaires distinctes, et possèdent leur propre signature moléculaire. Ce résultat n'est pas surprenant car les molécules testées appartiennent à des familles chimiques différentes. Cependant, ils permettent d'extrapoler de très probables effets synergiques* entre les molécules, voire de la létalité synthétique* en présence de plusieurs molécules. Plusieurs voies qui seront altérées en même temps se traduiront par un cumul d'effets indésirables et par la potentialisation* probable des molécules entre elles.

L'insecticide néonicotinoide imidaclopride utilisé à des doses sublétales interagit avec la protéine CSP1, impliquée dans la perception chimio-sensorielle chez les abeilles

LI H. et al. (2017). Sublethal doses of neonicotinoid imidacloprid can interact with honey bee chemosensory protein 1 (CSP1) and inhibit its function. Biochemical and biophysical research communications, 486: p.391-397.

Résumé

Au cours de ce travail, les auteurs ont démontré une interaction directe entre l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes très utilisé en agriculture, et CSP1 (chemosensory protein1), une protéine du système de perception chimiosensorielle chez les insectes. En plus de leur rôle dans la chimiodétection*, les protéines de la famille CSP interviennent dans la physiologie du développement embryonnaire, de la régénération des membres et des changements comportementaux, ce qui souligne leur grande importance fonctionnelle chez les insectes. Considérée comme un chimiorécepteur essentiel, CSP1 s'exprime fortement dans les antennes des abeilles ouvrières, où elle fixe la β-ionone, un composé aromatique naturel qui permet le repérage des sources de nourriture. Pour étudier l'interaction entre la protéine CSP1 purifiée et l'imidaclopride, les auteurs ont réalisé des spectres de fluorescence et du docking moléculaire qui ont permis de démontrer l'inhibition

fonctionnelle de CSP1 par l'imidaclopride. Les résultats indiquent que CPS1 ne forme pas un complexe stable avec l'imidaclopride, mettant en jeu une liaison de type hydrophobe, à l'inverse de la liaison statique de l'imidaclopride avec un autre récepteur, l'ASP2 (6). Ces résultats suggèrent un vaste spectre d'interaction de l'insecticide avec les récepteurs chez les insectes, et que la structure secondaire de CSP1 est altérée par sa liaison avec l'imidaclopride.

L'inhibition fonctionnelle de CSP1 par l'imidaclopride a été testée en titrant la β -ionone par l'imidaclopride. L'inhibition s'est révélée très efficace, puisque le déplacement de 50% de β -ionone a été réalisé en présence de 2,28-2,53 ng/abeille d'imidaclopride, et qu'à partir de 3,75 ng/abeille, le taux d'inhibition grimpait à 95%. Pour comparaison, la dose sublétale 50 (LC50) d'imidaclopride chez l'abeille, (définie comme la dose à laquelle on observe que 50% des abeilles ont leurs capacités d'apprentissage, d'orientation, de recherche de nourriture ou de soin à leur progéniture altérées) est de 0,15-6,0 ng/abeille (7).

Commentaire

Ce travail montre l'interaction directe entre l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes, parmi les plus utilisés en agriculture, et la protéine CSP1, un chimiorécepteur essentiel chez les abeilles. Cette étude établit également que l'imidaclopride inhibe la liaison de CSP1 avec son substrat naturel la β -ionone, et ce à des concentrations réalistes, de l'ordre de grandeur des contaminations environnementales. En effet, concentrations moyennes d'imidaclopride résiduel de 1,2 ng/g ont été mesurées chez les abeilles en France (0,3-11,1) (8). Du fait de cette action inhibitrice, l'imidaclopride perturbe directement la capacité des abeilles à repérer leur nourriture et donc à s'alimenter. Par extrapolation, on peut estimer que des abeilles affaiblies résisteront moins bien aux assauts d'agresseurs, ou à la présence d'autres pesticides de toxicité même modérées pour les abeilles. Il est également important de souligner que la protéine CSP1, membre de la famille CSP, est exprimée à haut niveau chez l'adulte. Si son rôle comme chimiorécepteur est bien caractérisé, d'autres rôles ont pu être suggérés pour CSP1, notamment dans l'immunité, qui pourrait également intervenir dans la toxicité de l'imidaclopride chez les abeilles. En adéquation avec ces données, l'imidaclopride est par ailleurs connu pour affecter l'immunocompétence* chez les abeilles (9).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles présentés ici s'attachent à identifier chez les abeilles, les effets moléculaires produits par des insecticides appartenant à différentes familles : les organophosphorés (chlorpyrifos et malathion), les pyréthrinoïdes (cyperméthrine), les diamides anthraniliques (chlorantraniliprole) et néonicotinoïdes (imidaclopride).Les résultats indiquent des cibles différentes selon la famille de molécules considérées. La multiplicité des effets observés avec de faibles niveaux de pesticides, correspondant au niveau de contamination de l'environnement, pourrait ainsi contribuer au déclin observé chez les abeilles, par un cumul d'effets négatifs, potentiellement synergiques. Il est également important de remarquer que tous les insecticides testés ont en commun d'altérer l'immunité des abeilles. Il est donc probable que l'exposition chronique des abeilles aux insecticides accroisse considérablement leur susceptibilité aux pathogènes. Enfin, si la survie des abeilles et les altérations de leurs comportements sociaux sont bien mesurables, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la toxicité des pesticides sont assez peu connus. Ces deux études apportent un éclairage moléculaire à la toxicité induite chez les abeilles après exposition. Elles présentent des éléments factuels permettant de mettre en évidence sans ambiguïté le rôle perturbateur des pesticides dans le métabolisme des abeilles.

GENERAL CONCLUSION

The two studies presented here aim to identify the molecular consequences of bee's exposure to several insecticides from different families: organophosphates (chlorpyrifos and malathion), pyrethrinoids (cypermethrin), (chlorantraniliprole) and neonicotinoids (imidacloprid). Results indicate that different molecules have different molecular targets and signatures. This diversity of effects after exposure to low levels of pesticides might contribute to this colony collapse disorder in bees, due to the combination of adverse, potentially synergistic, consequences.

It is also noteworthy that all pesticides tested in the studies are compromising bee's immunity. It is thus probable that chronical exposure of bees to the pesticides might increase their susceptibility to pathogens.

Finally, eventhough bees' survival or compromised behavior are easily measurable, the molecular mechanisms underlying pesticides toxicity are not well known. These two articles highlight molecular consequences of bees exposure to pesticides and provide objective facts demonstrating a disruptive role of pesticides in bees cellular homeostasis

Lexique

Chimiodétection : Interprétation d'un signal chimique en une information ; ici le récepteur CSP1 fixe la β -ionone, un composé aromatique naturel, qui va signaler la présence de nourriture.

Docking moléculaire: méthode mathématique qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable.

Effet synergique: Effet obtenu par l'action de plusieurs éléments, qui est plus important que la somme des effets de chaque élément pris séparément.

Homéostasie calcique: Processus permettant de maintenir la concentration en calcium intracellulaire à une valeur d'équilibre, favorable au bon fonctionnement des cellules.

Immunocompétence : Capacité de l'organisme à produire une réponse immunitaire après stimulation.

Létalité synthétique : mort cellulaire provoquée par la présence conjointe de deux facteurs, ces deux facteurs ne provoquant par ailleurs pas la mort lorsqu'ils sont présents individuellement.

Modifications transcriptionnelles: changements dans le processus de transcription, c'est-à-dire de génération des ARNs.

Néonicotinoïdes : classe de produits utilisés comme insecticides en agriculture, neuro-toxiques car ciblant les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

Potentialisation: désigne une situation où la propriété d'une molécule A va augmenter la propriété active d'une molécule B; l'effet de B est ici potentialisé par A.

Reticulum endoplasmique: organite ou sous-compartiment présent dans les cellules eucaryotes, c'est-à-dire qui possèdent un noyau. Le RE est lié à l'enveloppe nucléaire, et assure de multiples fonctions dont le stockage de molécules, la détoxification, certains métabolismes ioniques.

Stress du reticulum endoplasmique : réponse cellulaire adaptative induite par l'accumulation de protéines mal repliées dans le RE, et qui vise à rétablir l'homéostasie du RE.

Titration: Méthode de détermination de la concentration d'une solution en une espèce donnée. Elle consiste à utiliser une solution de concentration connue (appelée titrant) afin de neutraliser une espèce contenue dans la solution inconnue (appelée analyte ou espèce titrée).

Transcrit: molécule d'ARN issue du processus de transcription.

Publications de référence

- 1.ANSES (2015). AVIS relatif «aux risques que présentent les insecticides à base de substances de la famille des néonicotinoïdes pour les abeilles et les autres pollinisateurs dans le cadre des usages autorisés de produits phytopharmaceutiques» Saisine n° 2015-SA-0142.
- **2.Mullin CA.** et al. (2010). High levels of miticides and agrochemicals in North American apiaries: implications for honey bee health. PLoS One vol.5.
- 3. Wiest et al (2011). Multi-residue analysis of 80 environmental contaminants in honeys, honeybees and pollens by one extraction procedure followed by liquid and gas chromatography coupled with mass spectrometric detection. J Chromatogr A., 1218: p.5743-5756.
- 4.**Sanchez-Bayo F.** et al. (2014). Pesticide residues and beesarisk assessment. PLoS One, vol. 9.
- 5.**Hladik ML.** et al. (2016). Exposure of native bees foraging in an agricultural landscape to current-use pesticides. Sci Total Environ., 542: p.469-477.

- 6.Li H. et al. (2015). Neonicotinoid insecticide interact with honeybee odorant-binding protein: Implication for olfactory dysfunction. Int J Biol Macromol., 81: p.624-630.
- 7.**Schneider CW.** et al. (2012). RFID tracking of sublethal effects of two neonicotinoid insecticides on the foraging behavior of Apis mellifera. PLoS One, vol. 7
- 8.**Blacquiere T.** et al. (2012). Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. Ecotoxicology, 21: p.973-992.
- 9.**Brandt A.** et al. (2016). The neonicotinoids thiacloprid, imidacloprid, and clothianidin affect the immunocompetence of honey bees (Apis mellifera L.). J Insect Physiol., 86: p.40-47

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Perturbations métaboliques induites par les pesticides

Laila LAKHAL I laila.lakhal@inra.fr

INRA, UMR1331 Toxalim, Toulouse

Mots clés : Dimorphisme sexuel, mécanisme d'action, perturbation métabolique, pesticides

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses études, épidémiologiques ou menées sur des modèles animaux, qui laissent à penser que l'exposition aux polluants environnementaux pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence de l'obésité et des maladies métaboliques, comme le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires ou encore les stéatoses hépatiques non alcooliques (1). Parmi ces polluants environnementaux, il y a les pesticides qui font partie des contaminants les plus impliqués dans les perturbations endocrino-métaboliques (2). Cependant les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels ces polluants engendrent des effets délétères sur la santé sont encore mal connus. Certains pesticides peuvent perturber le système endocrinien via une activation illégitime des voies de signalisation du récepteur aux œstrogènes ou du récepteur aux androgènes ou aux hormones thyroïdiennes. D'autres, comme les pesticides organochlorés, pourraient augmenter la différenciation adipocytaire et la production d'adipokines par les adipocytes. L'ensemble de ces observations suggère un rôle possible des pesticides dans le développement de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type II (6,7). Les deux articles sélectionnés dans cette note illustrent cet effet mettant en jeu une altération de la fonction mitochondriale (Liu et al.) et par une perturbation de l'adipogenèse et de la voie régulée par la protéine kinase activée par l'AMP (Sun et al.).

Les pesticides organochlorés altèrent la fonction mitochondriale dans les hépatocytes et aggravent les troubles du métabolisme des acides gras

Liu Q. et al. (2017). Organochloride pesticides impaired mitochondrial function in hepatocytes and aggravated disorders of fatty acid metabolism. Sci Rep., 7: p.46339.

Résumé

Les pesticides organochlorés (OCP) sont des polluants organiques persistants, peu sensibles à la dégradation, qui contaminent de manière durable l'ensemble de la chaine alimentaire. En raison de leurs propriétés lipophiles, ils s'accumulent dans le tissu adipeux, avec pour conséquence une exposition chronique à bas bruit, Le p,p'dichlorodiphenyldichloroéthylène (p, p'-DDE) et le βhexachlorocyclohexane (β-HCH) sont deux métabolites issus de la biotransformation des OCP par le système de détoxication. Leur présence dans le corps humain est associée à des troubles du métabolisme des acides gras. Cependant, les mécanismes sous-jacents n'ont pas été entièrement clarifiés. Dans cette étude, les souris C57BL/6 mâles adultes ont été exposées à une faible dose de p,p'-DDE et β -HCH pendant 8semaines. L'accumulation d'OCP dans différents organes a été mesurée, la composition en acides gras hépatiques a été déterminée, et le niveau de certains métabolites du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) a été évalué.

Ces analyses ont montré que :

- Les métabolites p,p'-DDE et β -HCH s'accumulent dans le tissu adipeux et dans le foie, et modifient le contenu en acides gras (AG) hépatiques (augmentation des AG saturés et diminution des AG polyinsaturés).

-L'exposition aux p,p'-DDE et β -HCH induit une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes, associée à une altération de la structure des mitochondries des hépatocytes ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la β -oxydation des AG et une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse.

-L'exposition aux p,p'-DDE et β-HCH provoque un dysfonctionnement mitochondrial caractérisé par une altération du profil métabolique des cellules hépatiques (diminution du malate et du fumarate, augmentation du lactate), une diminution de la respiration et une diminution de la production d'ATP.

En conclusion, ce travail montre que le p,p'-DDE et β -HCH induisent une altération du métabolisme lipidique des hépatocytes, avec une accumulation de lipides dans le foie, associée à une dérégulation de la fonction mitochondriale.

Commentaire

Cette étude porte sur deux métabolites (p,p'-DDE et le β-HCH) issus de la biotransformation de pesticides de la famille des organochlorés, qui sont connus pour provoquer des troubles métaboliques. L'originalité de cette étude réside dans le fait que les auteurs utilisent des métabolites qu'ils ont précédemment identifiés comme étant les principaux métabolites retrouvés chez l'Homme (3) et à des doses représentatives de l'exposition humaine. Ils montrent que l'exposition de souris mâles à ces métabolites conduit à une accumulation de lipides hépatiques et une altération de leur composition. Ils apportent par ailleurs des données sur les mécanismes d'action. Ils montrent que ces pesticides provoquent à la fois une augmentation de la synthèse lipidique ou lipogenèse, et une diminution de leur dégradation (β-oxydation); l'effet cascade est une augmentation des acides gras saturés (SFA) et une diminution des acides gras polyinsaturés (PUFA). Ces pesticides agissent par ailleurs sur la fonction mitochondriale entrainant une altération des métabolites hépatiques et du cycle de Krebs. Ces données sont importantes pour mieux comprendre comment les pesticides interviennent dans le développement de stéatoses hépatiques non-alcooliques, des pathologies en forte augmentation et pour lesquelles il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle.

L'imidaclopride favorise l'adiposité induite par un régime riche en gras chez les souris C57BL / 6J femelles et augmente l'adipogénèse dans les adipocytes 3T3-L1 via la voie médiée par l'ΑΜΡΚα

SUN Q. et al. (2017). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity in Female C57BL/6J Mice and Enhances Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK α -Mediated Pathway. J Agri Food Chem, 9 : p.6572-6581.

Résumé

De précédentes études ont montré que l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes, augmente l'adipogénèse et induit une résistance à l'insuline, dans des essais de culture cellulaire. Il favorise également l'obésité induite par un régime alimentaire riche en gras et la résistance à l'insuline chez les souris C57BL/6J mâles. L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de l'association de l'imidaclopride et d'un régime riche en gras sur le développement de l'adiposité et de la résistance à l'insuline chez des souris C57BL/6J femelles. Les souris ont été nourries avec un régime à teneur en gras faible ou élevée, contenant ou non de l'imidaclopride (0,06, 0,6 ou 6 mg/kg pc/jour) pendant 12 semaines. L'imidaclopride augmente significativement le gain de poids induit par le régime riche en gras, ainsi que le poids du tissu adipeux total et en particulier, du tissu adipeux profond. Le traitement par l'imidaclopride augmente le taux d'insuline plasmatique chez les souris nourries avec le régime riche en gras, sans effets sur d'autres marqueurs de l'homéostasie glucidique. Il induit également des niveaux plus élevés d'insuline et de leptine chez les animaux nourris avec un régime normal. L'AMPK* est une enzyme ubiquitaire, jouant le rôle de senseur métabolique de la cellule, lui permettant de s'adapter aux modifications de son environnement. L'activation de l'AMPKα par le régime riche en gras est significativement diminuée par l'imidaclopride dans le tissu adipeux Les auteurs montrent que cette action de l'imidaclopride est supprimée par un activateur de l'AMPK sur des cellules adipocytaires (lignée 3T3-L1). Ils montrent également que l'imidaclopride interfère avec la voie de signalisation de l'insuline et induit un stress oxydant cellulaire dans les myotubes C2C12.

En conclusion, les données rapportées dans cet article montrent que l'exposition de souris femelles à l'imidaclopride aggrave les effets d'un régime riche en gras et proposent des hypothèses sur les mécanismes potentiellement en jeu.

Commentaire

Cet article porte sur les effets de l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes qui représentent la plus grande classe d'insecticides actuellement sur le marché. Elle montre que, comme chez les souris mâles,

l'association d'une exposition à l'imidaclopride avec un régime riche en graisse accentue la prise de poids chez les souris femelles. Par contre, contrairement à ce qui est observé chez les souris males, les souris femelles co-exposées à l'imidaclopride et au régime riche en gras présentent une augmentation de l'insulinémie sans intolérance au glucose et sans insulinorésistance. Ces résultats peuvent s'expliquer par des différences physiologiques entre mâles et femelles et en particulier par l'effet protecteur des œstrogènes contre le développement de troubles métaboliques. Une autre différence entre mâles et femelles concerne le mode d'action de l'imidaclopride. L'imidaclopride favorise l'adipogénèse par des mécanismes différents chez les mâles ou chez les femelles. Chez les souris femelles, l'imidaclopride interagit avec la voie de signalisation de l'AMPK sans affecter l'expression de la CaMKKβ (une Calcium Calmoduline kinase située en amont de l'AMPK), contrairement à ce qui est observé chez les mâles.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles présentés dans cette note renforcent l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation de l'incidence de troubles métaboliques incluant l'obésité et le diabète de type II, comme le suggèrent les nombreuses revues et publications sur le sujet au cours des six derniers mois (1,5,6,7,8). La première étude présentée dans cette note apporte des connaissances approfondies sur le mode d'action de métabolites de pesticides organochlorés utilisés à des doses représentatives de l'exposition humaine. La deuxième étude montre un effet cumulatif entre l'exposition à un pesticide actuellement utilisé, l'imidaclopride, et l'ingestion d'un régime riche en gras sur le développement de l'obésité et de troubles métaboliques. Ces données suggèrent une association positive entre l'exposition aux contaminants environnementaux et le mode d'alimentation dans l'augmentation de l'incidence de l'obésité et des troubles métaboliques associés (8). L'autre information importante de cette note, illustrée dans le deuxième article, est la différence entre mâles et femelles dans le développement des troubles métaboliques sous exposition à des pesticides. Ces données montrent la nécessité de prise en compte de dimorphisme sexuel dans les études épidémiologiques, animales mais également au cours de l'évaluation de risque.

GENERAL CONCLUSION

The two articles presented in this paper reinforce the hypothesis of a link between pesticide exposure and the increase in the incidence of metabolic disorders including obesity and type II diabetes, as suggested by numerous reviews and publications on the subject in the last six months (1,5,6,7,8). The first study presented in this note provides more in-depth knowledge of the mode of action of organochlorine pesticide metabolites used at representative doses of human exposure. The second study shows a cumulative effect between exposure to a currently used pesticide, imidacloprid, and ingestion of a high-fat diet in the development of obesity and metabolic disorders. These data suggest a positive between association exposure environmental contaminants and diet in increasing the incidence of obesity and related metabolic disorders (8). The other important information in this note, illustrated in the second article, is the difference between males and females in the development of metabolic disorders under exposure to pesticides. These data show the need to take into account this sexual dimorphism in epidemiological and animal studies, but also in risk assessment.

Lexique

AICAR: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide, utilisé comme activateur de l'AMPK.

AMP: Adénosine monophosphate.

AMPK: protéine kinase activée par l'AMP.

ATP: Adénosine Triphosphate.

β-oxidation: dégradation des acides gras.

β-HCH: β-hexachlorocyclohexane.

CaMKKβ: protéines de la voie du calcium.

Myoblastes: cellules souches responsables de la formation des muscles squelettiques dans l'embryon.

Myotubes C2C12 : lignée de myoblastes immortalisée.

OCP : pesticides organochlorés.PUFA : acides gras polyinsaturés.

SFA: acides gras saturés.

Publications de référence

- 1 **Heindel JJ**. et al. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. Reprod Toxicol, 68: p.3-33.
- 2 **Lee DH**. et al. (2014). Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. Endocr Rev., 35 (4): p.557-601.
- 3 **Ji G**. et al. (2016). Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. Oncotarget, 7 (23): p.33689-702.
- 4 **Sun Q**. et al. (2016). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity and Insulin Resistance in Male C57BL/6J Mice. J Agric Food Chem., 64 (49): p.9293-9306.
- 5 **Lee YM.** et al. (2017). Persistent Organic Pollutants Impair Insulin Secretory Function of Pancreatic Beta-Cells: Human and in Vitro Evidence. Diabetes. Jul 18.

Revues de la littérature

- 6 **Fénichel P.**, Chevalier N. (2017). Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? C R Biol, 340 (9-10): p.446-452
- 7 **Xiao X.**, Clark JM., Park Y. (2017). Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. Food Chem Toxicol, 105: p.456-474.
- 8 **Di Ciaula A.**, Portincasa P. (2017). Diet and contaminants: driving the rise to obesity epidemics? Curr Med Chem. May

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Les effets de l'exposition simultanée au cadmium et au chlorpyrifos

Radhouane CHAKROUN I r_chakroun@yahoo.fr

De l'Institut de Santé et de Sécurité au Travail à Tunis. Invité à King Abdulaziz University, Department of Environmental Sciences, Faculty of Meteorology, Environment and Arid Land Agriculture, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia

Mots clés: Antagonisme, cadmium, chlorpyrifos, exposition simultanée, stress oxydatif

Le chlorpyrifos (CPF) est un pesticide organophosphoré largement utilisé à travers le monde, essentiellement dans le domaine agricole, mais également en milieu urbain. Ce pesticide persistant présente des effets toxiques tels que des effets neurologiques liés à l'inhibition de la cholinestérase. Des études animales ont montré des effets hépatiques qui se traduisent par un stress oxydant et une altération de l'ADN. Le rapport de l'EFSA (2013) sur les résidus de pesticides dans les aliments indique que le CPF représente la majorité des cas de dépassement de la valeur toxicologique de référence à court terme. D'autre part, selon l'EFSA, l'alimentation est la première source d'exposition humaine au cadmium (Cd) en dehors du tabac. Cet élément est hautement toxique puisqu'il peut être à l'origine d'une insuffisance rénale et a été associé à une augmentation du risque de cancer. A ce titre, il a été classé par le CIRC dans le groupe 1 des agents cancérogènes. Sur le plan professionnel, les exploitants et les ouvriers agricoles, ainsi que les travailleurs dans la fabrication ou la formulation de pesticides sont particulièrement exposés au CPF. L'exposition professionnelle au cadmium est rencontrée essentiellement dans les travaux miniers, les industries de fabrication de batteries et de traitement de surfaces. Le Cd et le CPF ont individuellement fait l'objet de plusieurs études toxicologiques, mais dans la vie réelle, l'Homme peut être exposé simultanément aux deux substances, notamment à travers l'alimentation et/ou leurs activités professionnelles. Les deux publications sélectionnées pour cette note étudient la toxicité subchronique combinée du chlorpyrifos et du cadmium, sur le foie et le cerveau de rats exposés par voie orale, et à des doses comparables aux niveaux d'exposition réels.

Analyse métabolomique de l'hépatotoxicité combinée du chlorpyrifos et du cadmium chez les rats

XU MY. et al. (2017). Metabolomic analysis for combined hepatotoxicity of chlorpyrifos and cadmium in rats. Toxicology, 384: p.50-58.

Résumé

Cette étude avait pour objectif d'étudier les effets hépatotoxiques dus à une exposition subchronique combinée au chlorpyrifos (CPF) et au cadmium (Cd), à des doses pertinentes du point de vue de l'environnement. Des groupes de six rats ont été exposés pendant 90 jours, par voie orale aux substances seules ou en association et à trois doses : une faible (1/135 DL_{50}^*), une moyenne (1/45 DL_{50}^*) et une forte (1/15 DL₅₀*). L'examen histologique a montré que la dégénérescence vacuolaire et l'hémorragie des sinusoïdes étaient plus sévères au niveau des tissus hépatiques chez les rats traités avec la dose la plus forte du mélange CPF-Cd. Les analyses biochimiques ont montré que l'exposition au chlorpyrifos et/ou au cadmium engendrait un stress oxydatif au niveau du foie des rats. Traduisant une action antagoniste. l'augmentation de la concentration en malonaldéhyde était moins importante chez les rats exposés au mélange des deux substances que chez ceux exposés à l'une de ces deux substances. L'analyse métabolomique des tissus de foie a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM*). Cette analyse a mis en évidence une modification du profil métabolique des rats

exposés par rapport au groupe témoin et également celui des groupes exposés aux mélanges par rapport aux groupes mono-exposés. Elle a permis d'identifier onze métabolites dont les concentrations étaient significativement augmentées ou diminuées chez les rats traités par rapport au groupe témoin. Trois de ces métabolites étaient spécifiques de la co-exposition : l'acide butanoïque, le myo-inositol et l'urée. Les résultats de l'étude des interactions métaboliques entre les deux substances suggèrent que le cadmium pourrait accélérer le métabolisme hépatique du chlorpyrifos.

Commentaire

Cette étude a évalué les effets au niveau du foie de l'exposition subchronique individuelle et combinée au cadmium et au chlorpyrifos. Des effets antagonistes ont été mis en évidence. Cet antagonisme concerne aussi bien la peroxydation lipidique (témoin du stress oxydatif) que le métabolisme des deux substances. L'approche métabolomique adoptée dans ce travail est intéressante à plus d'un titre, d'abord elle a permis d'étudier les variations métaboliques qui peuvent avoir lieu lors d'une exposition individuelle ou simultanée au cadmium et au chlorpyrifos. Lorsque combinée aux techniques de spectroscopie infrarouge et de résonnance magnétique nucléaire, les chercheurs ont pu aborder les aspects mécanistiques pour expliquer l'antagonisme observé et qui serait dû non pas à la complexation directe CPF-Cd, mais plutôt à l'accélération de la dégradation du CPF par le Cd. Bien que les cinétiques métaboliques puissent être différentes chez l'Homme (1), et que même chez l'Homme, il existe des variabilités génétiques par rapport à la métabolisation des substances toxiques tel que le chlorpyrifos (2), les résultats de cette étude chez les rats incitent à prendre en considération ces interactions lors de l'évaluation des risques sanitaires liés à la co-exposition aux deux substances. A ce titre, il serait intéressant d'étudier les variations potentielles de leurs profils métaboliques chez l'Homme en se basant sur les activités professionnelles, les habitudes alimentaires (incluant la consommation d'eau) et les lieux de résidence. Une telle approche pourrait apporter des informations utiles aux évaluateurs des risques sanitaires et à la surveillance biologique de l'exposition professionnelle, qui utilise souvent les métabolites urinaires comme indicateurs biologiques d'exposition aux polluants chimiques.

Toxicité conjointe du chlorpyrifos et du cadmium sur le stress oxydatif et l'altération mitochondriale dans les cellules neuronales

XU MY. et al. (2017) Joint toxicity of chlorpyrifos and cadmium on the oxidative stress and mitochondrial damage in neuronal cells. Food Chem Toxicol, 103: p.246-52.

Résumé

La même équipe de chercheurs a étudié les effets subchroniques combinés du chlorpyrifos (CPF) et du cadmium (Cd), cette fois sur le stress oxydatif au niveau du cerveau. Les mêmes doses que dans l'étude précédente (considérées comme étant pertinentes du point de vue de l'environnement) ont été administrées par voie orale pendant 90 jours. Ainsi, 16 groupes de 6 rats ont reçu des doses faibles, moyennes ou fortes de CPF (0; 1,7; 5 et 15 mg/Kg/j), de Cd (0; 0,7; 2 et 6 mg/Kg/j), ou un mélange des différentes combinaisons de doses pour les groupes de rats exposés aux deux substances. Les paramètres biochimiques indicateurs de stress oxydatif ont été analysés dans les surnageants, obtenus par centrifugation des homogénats des tissus cérébraux. L'étude des lésions mitochondriales, ainsi que la mesure des espèces réactives à l'oxygène ont été réalisées par cytométrie de flux sur des cellules humaines de neuroblastome. Les résultats montrent que l'inhibition de la cholinestérase par le CPF n'est pas affectée par la co-exposition au Cd. Par contre, les auteurs rapportent que l'effet de peroxydation lipidique (évalué par la concentration du malonaldéhyde) et d'oxydation protéique (évalué par la concentration de protéine carbonyle) chez les rats traités par le mélange, était inférieur ou égal à la somme des effets individuels, témoignant d'une interaction potentiellement antagoniste. Cet effet antagoniste a également été observé pour l'activité de la catalase, indicateur de la capacité antioxydante. Les deux substances ont diminué le potentiel de la membrane mitochondriale et induit la production d'espèces réactives à l'oxygène dans les cellules de neuroblastome étudiés. Les traitements par les mélanges des deux substances n'ont pas produit d'effets supérieurs à la somme des effets individuels mesurés, ce qui suggère que le CPF et le Cd pourraient avoir une interaction antagoniste dans la génération du stress oxydatif.

Commentaire.

Le stress oxydatif joue un rôle important dans les lésions tissulaires induites par l'exposition aux polluants chimiques. Le traitement individuel par le cadmium ou le chlorpyrifos a généré dans les deux cas des stress oxydatifs d'intensité équivalente. Par contre, le traitement par les deux substances

a produit un effet de stress oxydatif inférieur ou égal à la somme des effets individuels selon le paramètre étudié. Bien que le cadmium n'interfère pas sur l'effet anticholinestérasique du chlorpyrifos aux doses administrées, il semble que le chlorpyrifos et le cadmium aient des interactions de type antagoniste au niveau du cerveau.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les faibles doses de CPF et Cd (respectivement 1,7 et 0,7 mg/Kg/j) dans les deux études ont été choisies sur la base de l'exposition humaine, qu'elle soit environnementale (essentiellement alimentaire) ou professionnelle. Elles correspondent aux doses auxquelles l'Homme est susceptible d'être exposé dans la vie réelle. Les deux études ont mis en évidence des interactions antagonistes sur le stress oxydatif dans le foie et le cerveau. En outre, l'exposition concomitante au cadmium et au chlorpyrifos aurait pour effet d'accélérer la métabolisation du chlorpyrifos, ce qui pourrait avoir un impact sur la demi-vie des métabolites urinaires. On note également une modification du profil métabolique avec, pour trois métabolites, une variation spécifique à la coexposition. Dans le cas où ces variations métaboliques étaient confirmées chez l'Homme, elles auraient un impact sur le moment de prélèvement et sur l'interprétation des données de l'évaluation ou de la surveillance biologique de l'exposition. L'identification de métabolites spécifiques à la co-exposition chez l'Homme permettrait une meilleure évaluation des niveaux d'exposition.

GENERAL CONCLUSION

In both studies, low doses of chlorpyrifos and cadmium (1.7 and 0.7 mg/Kg/d, respectively) were chosen based on human occupational and environmental exposure (mainly by food) to these substances. The study of oxidative stress showed antagonistic interactions in both rat organs. Moreover, the metabolic profiles of individual Cd- and CPF-treated rats were different from those of rats treated with mixtures, and 3 metabolites were identified as biomarkers only in the mixturetreated group. Combined exposure accelerated chlorpyrifos metabolism which may change urinary metabolites half-life. Sampling time and biological surveillance data interpretation may be impacted if these data are confirmed in human studies. Identification of combined exposure specific metabolites in humans would allow a better biological monitoring and co-exposure assessment.

Lexique

Dose Létale 50 (DL_{50}) : quantité de substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui produit la mort de la moitié de la population animale testée.

Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (CPG-SM) : Technique permettant la séparation et l'identification de composés en mélange.

Publications de référence

- 1 Tang J. et al. (2001). Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. Drug Metab Dispos., 29 (9): p.1201-4.
- 2 **Croom EL.** et al. (2010). Human variation in CYP-specific chlorpyrifos metabolism. Toxicology, 276 (3): p. 184-91.

Revues de la littérature

Hernández AF. et al. (2017). Human exposure to chemical mixtures: Challenges for the integration of toxicology with

epidemiology data in risk assessment. Food Chem Toxicol., 103: p.188-93.

Minigalieva IA. et al. (2017) Experimental study and mathematical modeling of toxic metals combined action as a scientific foundation for occupational and environmental health risk assessment. A summary of results obtained by the Ekaterinburg research team (Russia). Toxicol Rep, 4: p.194-201.

Marchand A. et al. (2017) Simultaneous exposures to heat and chemicals and the impact on toxicokinetics and biomonitoring. Curr Opin Toxicol., 4: p.22-27.

Timchalk C. et al. (2017). The need for non- or minimally-invasive biomonitoring strategies and the development of pharmacokinetic/pharmacodynamic models for quantification. Curr Opin Toxicol., 4: p.28-34.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Agents biologiques



Connaître, évaluer, protéger

ulletin -cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique

Agents biologiques

Le traitement des déchets organiques génère-il des aérosols microbiens pouvant être dangereux pour les opérateurs ?

Michel GAUTIER I michel.gautier@agrocampus-ouest.fr

Agrocampus Ouest-INRA, UMR STLO, Rennes

Mots clés: Aérosols, bactéries, compost, endotoxines, méthanisation, moisissures, microorganismes pathogènes

Si la flore microbienne intervenant dans la dégradation de la matière organique du compostage* est depuis assez longtemps étudiée, celle composant les bioaérosols* l'est beaucoup moins. Elle devient cependant, depuis quelques années, un sujet d'intérêt en raison de son implication dans diverses pathologies respiratoires, digestives et cutanées dont souffrent les opérateurs manipulant ces déchets organiques ainsi que certains riverains près de plateformes de compostage (1,2). Même si la température élevée que génère le compost, inactive un grand nombre d'espèces microbiennes pathogènes présentes dans la matière première, certaines, dont des opportunistes thermophiles, peuvent s'y multiplier et contaminer les personnes en contacts avec les aérosols. De plus, les températures élevées lysent les cellules bactériennes, ce qui libère des toxines (3) dans les aérosols. La nette progression des pratiques de compostage, qu'elles soient privées ou industrielles, ainsi que les nouvelles orientations incluant des matières organiques plus diversifiées, telles que celles d'origine animale, soulignent l'intérêt pour la caractérisation de ces bioaérosols. Un des objectifs de cette meilleure connaissance serait de mettre en place des mesures permettant la protection des opérateurs. Les deux publications analysées ici traitent de l'identification et de la quantification de la flore microbienne issue de composts (Bonifait et al.) ou issue du traitement de la matière organique avant et après méthanisation* (Dubuis et al.).

Exposition des opérateurs à des bio-aérosols générés par plateformes de compostage

BONIFAIT L. et al. (2017). Workers' exposure to bioaerosols from three different types of composting facilities. Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 14 (10): p.815-822.

Résumé

L'objectif de ce travail était de déterminer si les aérosols issus du compostage pouvaient véhiculer des microorganismes pathogènes et présenter un risque pour les opérateurs manipulant les déchets organiques. Les bioaérosols issus du compostage de trois types de déchets organiques (herbe fraîche, fumier et foin; carcasses de porc et placenta) ont été prélevés et analysés. Les dénombrements de la flore bactérienne et fongique, des actinomycètes thermophiles et d'Aspergillus fumigatus ont été réalisés sur milieux gélosés. La flore totale bactérienne et certaines espèces, dont des pathogènes opportunistes, ont été spécifiquement dénombrées par PCRq*: parmi les moisissures, on retrouve les genres Penicillium et Aspergillus et l'espèce Aspergillus fumigatus et parmi les bactéries, les genres Mycobacterium, et Legionella et les espèces Legionella pneumophila et Saccharopolyspora rectivirgula. Quel que soit le compost, en dehors des opérations de maintenance, il existe une charge microbienne totale de l'air non négligeable, qu'elle soit fongique ou bactérienne. Cependant cette charge augmente de manière significative durant les opérations de

manutention (apport des matières premières, déchiquetage et tamisage) pour atteindre une concentration maximale de 1,6 x105 UFC*/m3 pour les bactéries et 2,5 x105 UFC/m3 pour les moisissures. Une augmentation des actinomycètes thermophiles et d'Aspergillus fumigatus est observée dans les trois composts. L'analyse par PCRq montre une évolution semblable mais des niveaux beaucoup élevés de contamination (notamment une flore bactérienne totale estimée à 6.16x10⁷ copies de génome Saccharopolyspora rectivirgula ainsi qu'Aspergillus fumigatus, dont on connaît l'implication dans des pathologies d'hypersensibilité pulmonaire*, ont été détectés à des niveaux non négligeables dans les trois aérosols. Certaines bactéries pathogènes (Mycobacterium sp., Legionella pneumophila), ont été retrouvées à des concentrations pouvant présenter, d'après l'auteur, un risque pour la santé des opérateurs.

Commentaire

Les travaux portant sur l'identification et le dénombrement de la flore microbienne générée par les aérosols issus de la manipulation des déchets organiques en compostage sont assez rares, c'est pourquoi ils méritent d'être relevés (4). Le compostage étant une pratique en nette progression autant chez le particulier que dans les collectivités, il est notamment important de rechercher les flores pathogènes connues comme étant aéroportées et responsables de maladie chez les opérateurs (5,6). Les résultats les plus marquants concernent d'une part, une augmentation de plusieurs

logarithmes décimaux de la flore microbienne des aérosols lors de la maintenance des déchets organiques en compostage et d'autre part, la présence d'espèces pathogènes opportunistes de l'homme pouvant infecter celuici par voie aéro-portée. Les résultats obtenus par les techniques de biologie moléculaire reflètent certainement mieux la réalité que ceux obtenus par culture car il est bien établi que la flore non cultivable de l'air est de loin la plus importante en diversité et en quantité. Même si la PCRq inclut aussi les cellules mortes intègres ainsi que l'ADN libre provenant de cellules lysées, il n'en demeure pas moins que certains pathogènes peuvent être à l'origine de toxines, c'est pourquoi elles méritent d'être aussi prises en compte. Cependant il serait plus judicieux d'essayer de quantifier la (les) toxine(s) et de fixer un niveau au-delà duquel l'inhalation par les travailleurs pourrait entrainer des signes cliniques. Ces travaux montrent qu'il est nécessaire de fixer des seuils microbiens consensuels à ne pas dépasser lors de la manutention afin de protéger les opérateurs. Les auteurs n'ont recherché que les opportunistes aéroportés avérés et non les autres pathogènes que l'on peut retrouver dans le compost. Il serait intéressant de savoir si n'importe-quel microorganisme présent dans les déchets organiques en compostage peut se retrouver dans les bioaérosols ou si uniquement certains types s'y retrouvent de manière prépondérante. Dans ce second cas, il conviendrait d'identifier quels sont les mécanismes qui conduisent à la sélection d'un certain type de microorganismes dans ces aérosols. Même si les techniques de séquençage à haut débit abordées dans l'article de Dubuis et al. permettent d'identifier un plus grand nombre de pathogènes, la recherche de ces derniers ne peut être effectuée sur tous les composts. Par conséquent dans la mesure où il est impossible de mettre en évidence tous les microorganismes pathogènes pouvant potentiellement être aéroportés, on ne peut que conseiller fortement aux opérateurs, l'utilisation systématique d'équipement de protection individuel (EPI) tels que les masques de protection respiratoire.

Identification et quantification des bioaérosols dans les zones de travail d'installations de biométhanisation

DUBUIS ME. et al. (2017). Bioaerosols concentrations in working areas in biomethanization facilities. Journal of the Air & Waste Management Association, 67(11): p.1158-1271.

Résumé

Cette étude visait à identifier et quantifier les populations microbiennes, dont certains microorganismes pathogènes ou opportunistes, ainsi que certains de leurs composés toxiques présents dans les aérosols générés lors de la préparation de la matière organique avant biométhanisation*. Deux installations canadiennes présentant des caractéristiques technologiques différentes ont été suivies en hiver et en été. Les flores totales en bactéries et moisissures présentes dans les aérosols issus de plusieurs sites (7 au total) d'installations ont été dénombrées par culture sur milieux gélosés et par PCRq. Certains pathogènes ont été dénombrés par PCRq, dans certaines flores. Les endotoxines microbiennes notamment les β-D glucanes* ont été quantifiées. Enfin, des techniques de séquençage à haut débit* ont permis d'identifier les principaux genres bactériens présents dans ces aérosols. Trois

sites sur les 7 suivis présentaient un niveau de flore légèrement totale supérieur recommandations (104 UFC/m³) de l'IRSST (l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail, Québec). Le niveau des moisissures était en dessous des seuils critiques. Parmi les pathogènes aéroportés dénombrés par PCRq (Saccharopolyspora rectivirgula, Legionella spp., Legionella pneumophila et Mycobacterium spp.), seules les mycobactéries étaient en quantité importante dans tous les prélèvements examinés. Le niveau des endotoxines et β-D glucanes recherchés était en dessous des recommandations du DECOS en 2010 (Dutch Expert Committee on Occupational Safety)(7). Le séquençage haut débit de l'ADN total des aérosols a permis d'identifier un nombre important de genres bactériens dont vingt majoritaires ont été décrits dans l'étude. Ceux-ci sont assez semblables d'une installation à l'autre. Il existe cependant quelques différences probablement dues à la nature des déchets organiques utilisés, aux différences technologiques des deux systèmes et au fait que, pour l'une des deux installations, des prélèvements effectués après méthanisation ont également été analysés.

Commentaire

Comme précédemment évoqué, les travaux sur les bioaérosols sont rares et méritent d'être relevés. Les travaux de séquençage montrent qu'une très grande diversité d'espèces bactériennes peut être présente dans les aérosols issus de la matière organique impliquée dans les opérations de biométhanisation. Comme évoqué précédemment, il n'est pas certain que les bactéries identifiées ici soient encore viables, car la technique utilisée permet aussi le séquençage de bactéries lysées ou de cellules bactériennes mortes qui sont encore intègres. La même remarque peut être faite pour les résultats de PCRq concernant le dénombrement des bactéries pathogènes qui ne sont dangereuses que lorsqu'elles sont viables. Pour certaines de ces dernières dont il existe des milieux sélectifs disponibles (Mycobacterium sp. par exemple), il serait possible d'affiner ces résultats par des cultures sur ces milieux. De plus, l'identification des espèces au sein des genres s'avère indispensable car certaines sont plus pathogènes pour l'homme que d'autres (c'est le cas du genre Mycobacterium). La grande diversité des bactéries thermophiles pose la question de leur origine. Sous nos latitudes, hormis certaines pratiques agricoles (utilisation des effluents d'élevage et fermentation du foin), il n'existe pas dans la nature de compostage spontané permettant la sélection, la diffusion dans l'environnement et l'ensemencement de ces bactéries dans les composts. L'intérêt de ce travail est, comme pour le précédent article, qu'il met en exergue un risque sanitaire pour les opérateurs manipulant les matières organiques servant à la méthanisation. Cependant, dans la mesure où les résultats obtenus portent seulement sur deux sites, les conclusions méritent d'être étayées par des études similaires menées sur un plus grand nombre d'installations. Enfin, à travers ces travaux, on ne peut que constater qu'il existe une carence réglementaire au sujet des seuils microbiens à respecter pour protéger opérateurs et riverains des plateformes de compostage: certaines recommandations existent mais ne sont que ponctuelles et n'émanent pas d'un travail et d'une réflexion collective internationale.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Si la flore microbienne intervenant dans la dégradation de la matière organique du compost est depuis assez longtemps étudiée, celle des aérosols l'est beaucoup moins. Elle devient cependant, depuis quelques années, un sujet d'intérêt en raison de son implication dans diverses pathologies respiratoires (pneumopathie d'hypersensibilité*, syndrome toxique des poussières organiques*), digestives et cutanées dont souffrent les opérateurs manipulant le compost. Afin de mettre en place une politique de gestion du risque, il serait nécessaire de connaître i) la composition de ces bioaérosols, qui varie probablement en fonction de la matière organique utilisée et de l'état d'avancement du compost ii) les facteurs intervenant dans la pression de sélection des microorganismes en jeu ainsi que iii) leur diffusion dans l'environnement, notamment ceux des plateformes industrielles.

En ce qui concerne la composition, si les moisissures et les bactéries ont été plus spécialement étudiées en raison du lien entre certaines espèces et les pathologies observées, les virus et les protozoaires ont été particulièrement délaissés. Les techniques de séquençage permettent désormais l'accès à ces flores et à leur quantification. Toutefois elles devront s'affiner, ou être complétées par d'autres techniques, pour différencier les microorganismes vivants de ceux qui sont morts ou inertes, même si ces derniers sont impliqués dans la production de toxines. Une partie des microorganismes en cause étant opportuniste, la question des seuils acceptables est difficile à résoudre en raison des susceptibilités variables des opérateurs. Il conviendrait toutefois de communiquer certaines règles de précaution auprès des producteurs et utilisateurs domestiques de compost, notamment ceux présentant une faiblesse immunitaire. Une modélisation de la diffusion des aérosols dans l'environnement proche des composts s'avère nécessaire afin de protéger les populations avoisinantes. Pour cela, il est essentiel de connaître les facteurs intervenant dans la survie de certaines espèces, lorsqu'elles sont véhiculées par l'air. Si ces facteurs sont connus depuis longtemps pour les spores bactériennes et de moisissures, il n'en est pas de même pour de nombreuses espèces non sporulées. Cette modélisation sera cependant ardue à développer en raison du nombre élevé de facteurs en jeu : topologie des sites, conditions climatiques (vitesse du vent, température, hygrométrie, ensoleillement etc.), composition des aérosols, taille des particules et agrégats les composants. Il est important que les opérateurs se protègent systématiquement par le port de protections pertinentes telles que le masque de protection respiratoire.

GENERAL CONCLUSION

Although the microbial flora involved in the decomposition of organic matter in compost has been studied for some time, the aerosol flora is much less investigated. For the last few years, it has become a subject of interest because of its involvement in various respiratory (hypersensitivity pneumonitis, organic dust toxic syndrome), digestive and cutaneous pathologies suffered by the operators handling this compost. In order to set up a risk management policy for these operators, it would be necessary to know (i) the composition of these aerosols, which probably depends on the organic matter used and on the state of the compost (ii) the factors involved in the selection pressure of the microorganisms involved and iii) their diffusion into the environment of composts, in particular those of industrial platforms. Regarding the composition, if molds and bacteria have been studied more specifically because of the link between certain species and the pathologies observed, viruses and protozoa have been particularly neglected. Sequencing techniques now allow access to these flora and their quantification. However, these techniques will have to be refined, or complemented by other techniques, to differentiate living microorganisms from dead or inert ones, even if they are involved in the production of toxins. Because some of the microorganisms involved are opportunistic, the issue of setting an acceptable threshold is difficult to resolve due to the varying susceptibilities of the operators microorganisms. However, some precautionary rules should be communicated to domestic producers and users of compost, particularly those with immune weakness. A modeling of the diffusion of these aerosols in the environment close to the compost is necessary in order to protect the neighboring populations. Therefore, it is essential to know the factors involved in the survival of certain species, once they are transported by air. While these factors have long been known for bacterial and mold spores, it is not the case with many non-spore-forming species. However, this modelling will be difficult to develop because of the high number of factors involved: topology of the sites, climatic conditions (wind speed, temperature, humidity, sunshine), aerosol composition and particle sizes and aggregate components. For this reason, it is important for operators to systematically protect themselves by wearing appropriate protective devices such as respiratory protection masks.

Lexique

β-D glucane: polysaccharide entièrement constitué de molécules de D-glucose, qui est un composant de la paroi de la plupart des levures et moisissures.

Bioérosol: ensemble constitué de particules aéroportées, d'organismes vivants, tels que des bactéries, moisissures, virus, protozoaires, ou provenant d'organismes vivants (ex. : toxines, microorganismes morts ou fragments de microorganismes organiques).

Biométhanisation: procédé naturel de dégradation des matières organiques par une flore microbienne complexe, en l'absence d'oxygène et dans des conditions spécifiques de température et de pH.

Compostage: processus biologique aérobie de dégradation de la biomasse (sous-produits de l'élevage, biomasse végétale, déchets organiques d'origine ménager, etc.) permettant sa valorisation en un produit stabilisé, riche en composés humiques, le compost.

PCRq: technique permettant d'amplifier un segment d'ADN de manière à pouvoir le détecter et le quantifier.

Pneumopathies d'hypersensibilité: maladies pulmonaires dues à une inflammation des alvéoles du poumon provoquées par une hypersensibilité à l'inhalation de particules organiques.

Séquençage à haut débit : séquençage de l'ADN capable de générer en une seule fois de très grandes quantités de séquences.

Syndrome toxique des poussières organiques : syndrome pseudogrippal associé à des manifestations respiratoires telles qu'une toux, une dyspnée ou une oppression thoracique apparaissant lors de l'exposition à des environnements fortement contaminés en poussières organiques.

UFC (Unité Formant Colonie) : unité de mesure dénombrant un nombre de colonies, visibles à l'œil ; chaque colonie résulte de la multiplication d'une cellule invisible à l'œil.

Publications de référence

1 Van Kampen V. et al. (2016). Effects of bioaerosol exposure on respiratory health in compost workers: a 13-year follow-up study. Occup Environ Med., 73 (12): p.829-837.

- 2 **Heldal KK.** et al. (2016). Biomarkers of inflammation in workers exposed to compost and sewage dust.Int Arch Occup Environ Health, 89 (5): p.711-8.
- 3 **Sykes P.** et al. (2011). Workers' exposure to dust, endotoxin and β -(1–3) glucan at four large-scale composting facilities. Waste Manag., 31: p. 423–430.
- 4 **Bru-Adan V.** et al. (2009). Diversity of bacteria and fungi in aerosols during screening in a green waste composting plant. Curr.Microbiol., 59: p.326–335.
- 5 **Conza L.** et al. (2013). Presence of Legionella and free-living amoebae in composts and bioaerosols from composting facilities. PLoSONE vol.8.
- 6 **Heldal KK.** et al. (2015). Airway inflammation among compost workers exposed to actinomycetes spores Ann Agric Environ Med., 22(2): p.253-8.
- 7. Health Council of the Netherlands. Endotoxins. Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/04OSH.

Revues de la littérature

Wéry N. (2014). Bioaerosols from composting facilities—a reviewFront Cell Infect Microbiol., 4: p.42.

Gutarowska B., Skóra J., Stępień Ł., Szponar B., Otlewska A., Pielech-Przybylska K. (2015). Assessment of microbial contamination within working environments of different types of composting plants. J Air Waste Manag Assoc., 65 (4): p.466-78.

Pearson C., Littlewood E., Douglas P., Robertson S., Gant TW., Hansell AL. (2015). Exposures and health outcomes in relation to bioaerosol emissions from composting facilities: a systematic review of occupational and community studies Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 18: p.43–69.

Liens d'intérêts

□ Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Tests biologiques permettant l'évaluation de la détoxification des mycotoxines par des microorganismes

Annie PFOHL-LESZKOWICZ I Annie.leszkowicz@free.fr

Midival, Saint-Foy d'Aigrefeuille, 31570

Mots clés : Actinomycès, bioessais, détoxification, mycotoxines, Lemna minor

Les mycotoxines sont des toxines produites par les moisissures* et se retrouvent dans presque toutes les denrées alimentaires ainsi que dans l'environnement (eau, air). Elles sont responsables de pertes économiques et ont un impact préjudiciable pour la santé des animaux et des humains après ingestion (1,2) ou inhalation (3). Les mycotoxines les plus préoccupantes sont les aflatoxines* (hépatotoxiques*/cancérogènes), les trichothécènes* (dérégulation du système immunitaire), la zéaralénone* (perturbateur endocrinien*), l'ochratoxine* (néphrotoxique*/cancérogène), les fumonisines (cancérogènes). Elles sont très résistantes aux divers procédés de transformations agroalimentaires. Les méthodes traditionnelles (physiques ou chimiques) pour éliminer ou inactiver les moisissures et les mycotoxines sont souvent chères, inefficaces, à l'origine de pertes nutritionnelles et de goût des aliments. La biotransformation* des mycotoxines par des microorganismes est une technologie émergente et prometteuse. Les mycotoxines peuvent soit être adsorbées sur le microorganisme, soit métabolisées par celui-ci. La disparition de la mycotoxine dans l'aliment ne signifie pas automatiquement la perte de toxicité. Il est indispensable d'avoir des techniques d'analyse validant que le procédé à un pouvoir détoxifiant. Dans l'article d'El-Nekeety et al., la détoxification de l'aflatoxine* B1 (AFB1) par des *Actinomyces** est validée par une étude animale où différents marqueurs de la fonction hépatique ont été mesurés. Dans l'article de Vanhoutte et al., un bio-essai fondé sur la viabilité de lentilles d'eau a été mis au point pour évaluer la toxicité du désoxynivalenol (DON) et sa détoxification par des bactéries.

Evaluation d'un extrait bioactif d'Actinomyces isolés de l'environnement égyptien vis-à-vis de la cytotoxicité, la génotoxicité et le stress oxydant de l'aflatoxine B1 dans le foie de rats

EL-NEKEETY AA. et al. (2017). Evaluation of the bioactive extract of *actinomyces* isolated from the Egyptian environment against aflatoxin B1-induced cytotoxicity, genotoxicity and oxidative stress in the liver of rats. Food and chemical toxicology, 105: p.241-55.

Résumé

Des extraits d'Actinomyces*, isolés d'un sol égyptien, ont été testés pour leurs effets protecteurs vis-à-vis d'effets délétères de l'aflatoxine B1 (AFB1). Des rats Sprague Dawley femelles âgées de 2 mois ont été exposées pendant 3 semaines à de l'AFB1 à raison de 80µg/kg poids corporel (pc) seule ou en présence de 25 ou 50 mg/kg.pc d'extrait d'Actinomyces. L'exposition à l'AFB1 seule altère les fonctions hépatiques. En effet il y a augmentation de l'ALT* et l'AST* ainsi que diminution du taux de protéine et d'albumine. Le profil lipidique est aussi altéré par l'AFB, avec augmentation du taux total de cholestérol, des triglycérides, du LDL* et une réduction de HDL*. La protection vis-à-vis des effets toxiques de l'AFB1 par les extraits d'Actinomyces a été prouvée par l'amélioration du gain de poids des animaux, la régulation du taux de malondialdéhyde (MDA*) et de monoxyde d'azote (NO*) dans le foie ainsi que la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique (AST* et albumine), des cytokines* (AFP*, ACE* et IL6*). Un effet bénéfique, bien que partiel, sur le profil lipidique, les activités et l'expression des enzymes antioxydantes a été observé. Ceci s'accompagne d'une normalisation de l'expression des gènes impliqués dans l'apoptose*(Bax, Bcl2, p53). Les aberrations chromosomiques* (cassures d'ADN, délétion, translocation) induites par l'AFB1 diminuent significativement en présence des extraits d'Actinomyces. La plus faible dose testée (25 mg/kg) n'est pas suffisante pour annuler tous les effets histologiques négatifs engendrés au niveau du foie par l'AFB1 contrairement à la forte dose (50 mg/kg pc). Les extraits par eux-mêmes n'ont aucun effet délétère.

Commentaire

La maîtrise de la contamination par les mycotoxines est un enjeu majeur. La tendance actuelle est le développement de nouvelles techniques basées sur la biotransformation* de la mycotoxine. En général, les essais de détoxification ne sont fondés que sur la métabolisation de la toxine en produit potentiellement moins toxique ou par la constatation de la disparition de la toxine du milieu. Néanmoins la disparition de la toxine ne signifie pas automatiquement perte de toxicité. Cette étude présente l'avantage de confirmer la disparition des effets toxiques par une étude chez l'animal dans des conditions physiologiques réelles bien que la dose d'AFB1 utilisée puisse sembler élevée. Les conditions d'exposition (3 semaines/80µg/kg pc) ont été choisies afin de pouvoir observer les effets subaigus. Les extraits d'Actinomyces ont des activités anti-oxydantes et anti-tumorales. Comme ces extraits contiennent au moins 40 substances bioactives faisant partie de divers groupes chimiques comme des dérivés soufrés, des polyphénols ou des dérivés d'acides gras, il reste à identifier lesquelles sont responsables des effets bénéfiques avant de pouvoir envisager leur utilisation.

Détoxification microbienne du désoxynivalénol (DON) par biotransformation en 3-epi-DON et 3-epi-DOM-1 évalué grâce à un bio-essai impliquant *Lemna minor*

VANHOUTTE S. et al. (2017). Microbial detoxification of deoxynivalenol (DON), assessed via a *Lemna minor* bioassay, through biotransformation to 3-epi-DON and 3-epi-DOM-1. Toxins, 9 (63): p.1-18.

Résumé

Le désoxynivalenol (DON) est une mycotoxine de la famille des terpènes, contaminant fréquemment les céréales. Sa production est difficile à maîtriser. Elle provoque à faible de dose une baisse des défenses immunitaires chez les animaux et les humains. Divers produits ont été testés pour adsorber ou métaboliser cette toxine. Pour vérifier la détoxification du DON par divers microorganismes, un bioessai fondé sur la viabilité de Lemna minor* a été mis au point. Dans un premier temps, la sensibilité de l'algue au DON a été évaluée par la mesure de la viabilité ainsi que la production de chlorophylle. Une exposition de l'algue à des doses entre 100 et 1mg/L a un effet létal*. Une courbe de calibration a été établie entre 0,0625 et 1mg/L et a permis de montrer que Lemna minor est significativement sensible au DON à partir de 0,250 mg/L. Ce test est sensible à d'autres trichothécènes comme le diacetoxyscirpénol (DAS), la fusarénone X, la toxine T2 et HT2, mais pas au nivalénol (NIV) ni à la zéaralénone. Dans un deuxième temps, ce bioessai a été appliqué pour tester l'efficacité de différentes cultures microbiennes (rumen, extrait de sol, boue activée, produit de digestion) susceptibles de métaboliser le DON. Les microorganismes contenus dans le digestat ou le rumen ne détoxifient pas le DON contrairement à la boue activée et aux bactéries du sol. Le DON a été transformé en 3-epi-DON* et en 3-epi-DOM*, métabolites dont la toxicité vis-à-vis de Lemna minor est moindre, voire inexistante par rapport au DON.

Commentaires

Ce test est un outil innovant de screening permettant avec une grande sensibilité de détecter le DON et certains de ces dérivés. Cet outil est fondé sur la viabilité d'une algue (Lemna minor, organisme sentinelle). Le DON exerce un effet phytotoxique*. Ce test n'est pas totalement spécifique à l'évaluation de la toxicité du DON puisque d'autres trichothécènes du même groupe sont également phytotoxique. Par contre cet outil a l'avantage de pouvoir rapidement tester et à coût raisonnable la détoxification du DON par des microorganismes. Le profil de détoxification du DON avec la boue activée et les bactéries du sol étant différent, bien que le DON disparaisse complétement dans les deux cas, nécessite un approfondissement pour identifier les voies de métabolisation et les métabolites non toxiques. Les divers microorganismes ont été choisis en fonction de l'intérêt qu'ils pourraient avoir dans le contexte de la diminution des contaminations par le DON. Cette mycotoxine est en effet très problématique pour les animaux d'élevage voire pour les humains (problèmes cutanées, impact sur le système

immunitaire), il est donc important de savoir comment elle va être transformée dans le système digestif des animaux. Le fait de connaître les voies de détoxification ouvre des perspectives pour le développement de moyens de détoxification des aliments par la sélection de bactéries du sol par exemple.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La maîtrise des mycotoxines est une priorité pour la sécurité des aliments. De nouvelles technologies se développent en ciblant la biodégradation des mycotoxines par des bactéries. Plusieurs exemples dans la littérature scientifique montrent que la biotransformation des mycotoxines ne se solde pas systématiquement par une détoxification, et pointent la nécessité et l'intérêt de développer des bioessais. L'intérêt de ces travaux est double : d'une part, le développement d'outils fiables, simples, rapides et peu coûteux pour évaluer la toxicité des mycotoxines; d'autre part, l'efficacité de bactéries, du sol notamment, à dégrader l'AFB1 ou le DON. Ainsi, les extraits d'Actinomyces sont capables de contrecarrer les effets toxiques de l'AFB1 sur le foie. Les lentilles d'eau, organisme sentinelle, peuvent être utilisées pour tester la toxicité du DON, efficacement dégradé par des bactéries du sol et la boue activée

GENERAL CONCLUSION

The control of mycotoxins is a priority for the food safety. Several examples in the scientific literature show that the biotransformation of mycotoxins does not lead systematically in a detoxification. This points the necessity and the interest in developing bioassays. The interest of these works is double. On one hand, development of reliable, simple, fast and cheap tools to evaluate the toxicity of mycotoxins; on the other hand, testing the efficiency of bacteria, of soil in particular, to degrade AFB1 and DON. The extracts of Actinomyces are able of thwarting the toxic effects of AFB1 on the liver. Water lenses (a body sentinel) can be used to test the toxicity of DON which is degraded by soil bacteria and activated sludge.

Lexique

Aberration chromosomique: la structure ou le nombre des chromosomes est anormal. Une partie d'un chromosome peut être déplacée, oubliée ou inversée.

ACE : antigène carcinoembryonaire secrété par les cellules de Kupfer, et impliqué dans les métastases.

Aflatoxine: mycotoxine produite par les *Aspergillii*, contaminant les céréales, les oléagineux.

AFP: alpha foeto protéine est un marqueur utilisé pour le diagnostic des hépatocarcinomes.

Actinomyces: bactérie filamenteuse.

Apoptose: (ou mort cellulaire programmée) processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires.

ALT : alanine aminotransférase est une enzyme faisant partie des transaminases dont l'activité est mesurée en biologie pour tester la fonction du foie.

AST: aspartate aminotransférase est une enzyme faisant partie des transaminases dont l'activité est mesurée en biologie pour tester la fonction du foie.

Biotransformation: ensemble des mécanismes métaboliques par lesquels un polluant est chimiquement modifié et généralement dégradé par un organisme.

Cytokines: glycoprotéines, substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Fumonisine: mycotoxine du groupe des sphingolipides produite par des *Fusaria*, contaminant les céréales.

HDL: lipoprotéine de haute densité connue sous le nom de « bon cholestérol ».

IL-6: cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau du foie lors d'une infection, afin d'activer la synthèse de molécules de la phase aigüe de l'inflammation.

LDL : lipoprotéine de faible densité connue sous le nom de « mauvais cholestérol ».

Lemna minor : petite lentille d'eau.

Létal: substance qui peut provoquer la mort d'un organisme vivant (animal, végétal).

Malondialdéhyde (MDA): marqueur plasmatique de l'oxydation des lipides.

Moisissure: champignons filamenteux.

Ochratoxine: mycotoxine produite par des *Penicillia* et des *Aspergilli*, contaminant aussi bien les céréales que les oléagineux, le café, les raisins, les haricots.

Perturbateur endocrinien: substance mimant les hormones.

Phytotoxicité: caractère toxique d'une substance chimique pour la croissance des plantes.

Trichothécènes: mycotoxine du groupe des terpènes produits par des *Fusaria* contaminant les céréales.

Zéaralénone: mycotoxine produite par *Fusarium graminareum* contaminant essentiellement le maïs.

3-epi-DON: épimère (Molécule organique ne différant de son isomère que par la configuration absolue d'un seul de leurs carbones asymétriques) de desoxynivalenol.

3-epi-DOM: épimère du de-epoxy-désoxsynivalenol.

Publications de référence

1 **Nijs M.** et al. (2016). Strategies for estimating human exposure to mycotoxins via food. Word mycotoxin journal, 5 (9): p.831-45.

2 **Ishikawa AT.** et al. (2016). Exposure assessment of infants to Aflatoxin M1 through consumption of breast milk and infant powdered milk in Brazil. Toxins, 8 (246): p.246.

3 **Ferri F.** et al. (2017). Survey on urinary levels of aflatoxins in professionally exposed workers. Toxins., 9 (117).

Revues de la littérature

Ji C. et al. (2016). Review on biological degradation of mycotoxins. Animal nutrition, 2: p.127-133.

Zhu Y. et al. (2017). Strategies and methodologies for developing microbial detoxification systems to mitigate mycotoxins. Toxins, 9 (130).

Neme K. et al. (2017). Mycotoxin occurrence in grains and the role of postharvest management as a mitigation strategies. A review. Food Control, 78: p.412-25.

Nguyen PA. et al. (2017). Crop molds and mycotoxins: alternative management using biocontrol. Biological control, 104: p.10-27.

Loi M. et al. (2017). Mycotoxin biotransformation by native and commercial enzymes: present and future perspectives. Toxins, 9 (111).

Liens d'intérêts

Travailleurs agricoles : diminution des risques de cancer du poumon et prévalence élevée de rhinites allergiques

Anne OPPLIGER et Julia KRAMER I Anne.Oppliger@hospvd.ch

Université de Lausanne, Institut universitaire romand de Santé au Travail, Epalinges-Lausanne, Suisse

Mots clés : Cancer du poumon, endotoxines, rhinite allergique, pesticides, travailleurs agricoles

Les travailleurs agricoles, quelle que soit leur filière (culture ou élevage), sont fréquemment exposés à de fortes quantités de poussière organique aéroportée contenant, notamment de fortes concentrations d'endotoxines* (100 à 10000 fois plus que les quantités mesurées en milieu urbain). L'inhalation chronique de ces poussières peut engendrer différents problèmes respiratoires (1). Cependant, il a été clairement démontré, en milieu rural que l'exposition aux endotoxines durant l'enfance protège de l'asthme et d'autres maladies allergiques (2). De plus, des études menées principalement dans les secteurs de l'agriculture et de l'industrie du coton, montrent que ces travailleurs ont un risque réduit de cancer du poumon (3). Le lien entre cet effet protecteur chez les agriculteurs et l'exposition aux endotoxines est souvent suggéré mais rarement confirmé, faute de données d'exposition aux endotoxines et d'informations sur les potentiels effets dose-réponse. De plus, la plupart de ces études ne tiennent pas compte du tabagisme, souvent plus fréquent dans les groupes témoins. L'étude de Ben Khedher et al. a ciblé, chez des travailleurs agricoles en France, le lien rétrospectif entre l'exposition aux endotoxines et le cancer du poumon. A côté de ces nuisances biologiques, les travailleurs agricoles sont aussi exposés à des nuisances chimiques et plus spécifiquement à des pesticides. L'étude de Mazurek et al. a évalué la prévalence de rhinites allergiques chez des travailleurs agricoles américains, en tenant compte de l'exposition, ou non, à des pesticides.

Exposition professionnelle aux endotoxines et risque de cancer du poumon : résultats de l'étude ICARE

BEN KHEDHER S. et al. (2017). Occupational exposure to endotoxins and lung cancer risk: results of the ICARE Study. Occup Environ Med, 74: p.667-79.

Résumé

Cette étude cas-témoin* fait partie de l'étude ICARE (Investigations sur les CAncers Respiratoires Environnement) menée en France auprès de patients atteints d'un cancer du poumon (CAPo) et diagnostiqués entre 2001 et 2007, dans l'un des dix départements qui abrite un registre général de cancer. L'étude a pour but de rechercher un lien entre l'exposition professionnelle aux endotoxines et le CAPo. Au total, 2926 cas (sur 4865 éligibles), âgés de 18 à 75 ans, atteints d'un CAPo et 3555 témoins (sur 4411 contactés au hasard, dans les mêmes départements) ont été inclus. Les informations détaillées sur les parcours professionnels, la santé et le tabagisme de tous les participants ont été recueillies par des enquêteurs formés, lors d'entretien en tête-à-tête. Les secteurs de travail et les professions ont été codés selon la « Nomenclature d'Activités Françaises » et selon La Classification Internationale Type des Professions (BIT) respectivement. Le niveau moyen d'exposition aux endotoxines a été attribué à chaque profession d'après les mesures faites par l'INRS dans tous les secteurs de travail considérés. Les secteurs les plus exposés (exposition > 1000 Unités d'endotoxines/m³) incluaient les éleveurs d'animaux (bovins, volailles, porcins), les céréaliers (culture et transport) et les travailleurs de l'industrie du coton. Les principaux résultats montrent, globalement (toutes professions confondues), une association (exprimée par un odd ratio, OR) inverse et significative, entre le niveau d'exposition aux endotoxines et le CAPo. Lorsque les auteurs étudient la relation au sein de chaque secteur de travail, il en ressort une diminution significative du risque de CAPo (OR entre 0,25 et 0,51) dans les secteurs de travail fortement exposés tels que les éleveurs de bovins (viande et lait), de volailles et de porcs ainsi que chez les transporteurs de céréales mais aussi chez des travailleurs peu exposés (en moyenne 103 UE/m³) du secteur de la collecte et du traitement des déchets. Une période d'exposition de plus de 14 ans réduit de 40% le risque de CAPo alors que les participants ayant les plus fortes expositions cumulées aux endotoxines (dernier quartile) ont une réduction du risque d'environ 60%. Cependant, la réduction de risque diminue après l'arrêt de l'exposition. Un autre résultat intéressant est que, parmi les personnes exposées aux endotoxines, le groupe des personnes les plus exposées au tabac -identifiées à partir du CSI- est significativement moins sensible à l'effet de protection des endotoxines que les personnes moins exposées.

Commentaire

Cette première étude française, à large échelle, sur ce sujet tient compte de la plupart des facteurs de confusion et utilise des mesures contrastées de l'exposition (données précises issues de métrologie faites dans les entreprises en France). Un index d'exposition cumulée, précis, couvrant toute la période de travail des patients a été calculé. L'étude confirme ce qui avait été suggéré dans d'autres études et montre que les travailleurs exposés à des concentrations, même faibles, en endotoxines peuvent avoir un risque réduit de développer un cancer du poumon. Il a aussi été possible de confirmer, pour la première fois, un effet dose-réponse en lien avec la durée et l'intensité de l'exposition. Ainsi, cette étude est actuellement l'une des plus robuste et importante sur cette thématique. Cependant des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats. En termes de risque sanitaire, les résultats invitent à appréhender différemment le risque d'exposition aux endotoxines. En effet, il s'avère que l'exposition aux endotoxines peut avoir des effets bénéfiques (effet protecteur contre l'asthme, certains problèmes de type allergique et le cancer du poumon) mais aussi des effets délétères bien connus (déclin des fonctions respiratoires, syndrome toxique aigu, byssinose, etc.). La recherche pour élucider les mécanismes moléculaires responsables de ces effets protecteurs doit se poursuivre et aidera à mieux cibler la prévention.

Prévalence de la rhinite allergique chez les agriculteurs aux USA : résultats de l'enquête « 2011 Farm and Ranch Safety Survey »

MAZUREK JM. et.al. (2017). Lifetime allergic rhinitis prevalence among US primary farm operators: findings from the 2011 Farm and Ranch Safety survey. Int Arch Occup Environ Health, 90: p.507-15.

Résumé

Le but de cette étude transversale menée aux USA en 2011 était de connaître la prévalence de rhinites allergiques (RA) parmi les travailleurs et exploitants agricoles et de rechercher des facteurs associés à ces symptômes. Les données ont été recueillies par entretiens téléphoniques auprès de 11 210 propriétaires ou gérants d'exploitations (ou leur épouse), provenant de tous les secteurs agricoles (élevage de tous types d'animaux et toutes cultures confondues) sur l'ensemble du territoire. Si les participants répondaient qu'ils souffraient ou qu'ils avaient souffert, une fois dans leur vie, de RA, de rhume des foins ou d'allergie saisonnière diagnostiqués par un médecin, ils étaient considérés comme ayant une RA. Les principaux résultats ont montré une prévalence de RA de 30,8% et 5,1% des participants souffraient d'asthme. D'autre part, les participants ayant une RA avaient 1,38 fois plus de probabilités de signaler une exposition à des pesticides. Un modèle statistique montre une association entre l'utilisation de pesticides et la rhinite allergique associée à de l'asthme et la rhinite allergique non associée à de l'asthme, alors qu'il n'y a pas d'association entre l'utilisation de pesticide et l'asthme seul.

Commentaire

Cette étude, à large échelle, au sein d'agriculteurs n'incluait que les propriétaires ou les gestionnaires d'exploitations agricoles. Les employés n'ont pas été inclus et le parcours professionnel des participants ne semble pas avoir été renseigné. De ce fait, on peut supposer que les résultats ne

peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des travailleurs agricoles. Contrairement à l'article précédent, les expositions ne sont pas du tout contrastées et quantifiées. Les auteurs ont juste regardé si les participants étaient ou non exposés à du foin/paille, du lisier, des poussières de céréales, des animaux (toutes espèces confondues hors volaille) et à des pesticides (sans informations sur la substance). Aucun renseignement sur la fréquence, la durée et l'intensité des expositions n'est renseigné et il n'y a aucun renseignement sur les expositions à d'autres substances. De même, le lien entre l'apparition des symptômes et le travail n'a pas été investigué. De ce fait, la mise en évidence d'une association claire entre la rhinite et un facteur professionnel spécifique est difficile. Il est vraiment dommage, lors de grandes enquêtes comme celle-ci de ne pas collecter plus de renseignements afin de pouvoir être en mesure d'exploiter les données de manières optimales. Cependant, il ressort tout de même qu'un tiers des agriculteurs déclarent souffrir ou avoir souffert au cours de leur vie de RA alors que la prévalence dans la population générale, aux USA n'est que de 14%. En termes de gestion des risques sanitaires, il est important de mener des recherches afin de mieux cibler les facteurs associés à ces symptômes. Même si les conséquences pour la santé des travailleurs ne sont pas dramatiques, cela peut conduire à une augmentation non négligeable de l'absentéisme, à une consommation accrue de médicaments tels les antihistaminiques, qui pouvent diminuer la vigilance des travailleurs. Il est intéressant de constater que l'utilisation de pesticides semble augmenter la prévalence de rhinites. Actuellement, en France, l'exposition aux pesticides des travailleurs agricoles et des populations, a attiré l'attention des pouvoirs publiques et l'ANSES a publié plusieurs rapports à ce sujet*.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Travailler dans une exploitation agricole peut avoir à la fois des conséquences bénéfiques et délétères pour la santé. Il est connu que la santé respiratoire des travailleurs agricoles est souvent altérée en raison d'expositions à la poussière qui contient des endotoxines. Par exemple, des symptômes de rhinite allergique et de déclin des fonctions pulmonaires sont fréquemment rapportés dans la littérature. Cependant, la première étude met en évidence une association entre l'exposition aux endotoxines et une réduction du risque du cancer du poumon. Cet effet protecteur s'ajoute à l'effet protecteur des endotoxines contre l'asthme qui avait déjà été mis en évidence, en milieu rural, par de nombreuses études. D'autre part, la seconde étude montre que les agriculteurs présentent une prévalence élevée de rhinite allergique ainsi qu'une association entre l'utilisation de pesticides et l'apparition de rhinite allergique. Dès lors, il est important d'identifier quelles fréquences/intensités et situations d'exposition peuvent être bénéfiques ou néfastes pour la santé. L'étude des relations dosesréponses est primordiale pour s'assurer de la relation entre une exposition à un facteur et une maladie. Il est aussi important de tenir compte de toutes les interactions entre les différentes nuisances pour estimer les risques sanitaires.

GENERAL CONCLUSION

Working on a farm may have both positive and negative health impacts. It is known that the respiratory health of farmers is often impaired due to the exposure to organic dust containing endotoxins. For example, allergic rhinitis and decline of lung function are frequently reported. However, the first study demonstrates a protective effect against lung cancer, similar to the asthma-protective effect already shown in many studies. On the other hand, the second study shows a high prevalence of allergic rhinitis among farmers and an association with pesticide exposure. Therefore, It is important to better characterize exposure situations that may result in either beneficial or harmful health effects. Studies investigating doseresponse relationships are essential for a better understanding of all the mechanisms of action (either beneficial or harmful) of organic dust as well as interactions with pesticides. Preventive measures need to take into account all these parameters.

Lexique

Endotoxines: éléments constitutifs de la paroi des bactéries à GRAM négatif. Les endotoxines possèdent comme parties biologiquement actives un fragment de paroi et du lipopolysaccharide (LPS). Les endotoxines sont essentiellement libérées lors de la lyse bactérienne et sont à l'origine d'actions sur le système immunitaire, la coagulation et l'inflammation. Leur inhalation peut être à l'origine de symptômes respiratoires.

Enquêtes cas-témoins: elles consistent à comparer l'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteur(s) de risque dans un groupe de « cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. La

mesure de l'exposition aux facteurs de risque est effectuée rétrospectivement.

Rapport de l'Anses "Exposition des travailleurs agricoles aux pesticides - Revue systématique de la littérature scientifique disponible sur les expositions aux pesticides des travailleurs agricoles en France".

Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides, Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'ORP et rapport scientifique.

Publications de référence

- 1 **Heederik D.** et al. (2007). Health effects of airborne exposures from concentrated animal feeding operations. Environ Health Perspect., 115: p:298-302.
- **2. Braun-Fahrlander C.** et al. (2002). Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. New Eng Med., 347: p.869-877.
- 3 Lenters V. et al. (2010). Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the published literature on agricultural and cotton textile. Cancer Causes Control, 21: p. 523-55.
- 4 **Vogelzang PF.** et al. (1998). Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. Am J Respir Crit Care Med., 57: p. 15-8.

Revues de la littérature

Fontana L. et al. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease in farmers, a systematic review. J Occup Environ Med, 59: p.775-87.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Adaptabilité des populations d'insectes : évolution génétique ou épigénétique sous la pression environnementale

Hervé SEITZ I Herve.Seitz@igh.cnrs.fr

CNRS et université de Montpellier, Montpellier

Mots clés : Adaptabilité, épigénétique, génétique, insecticide

Que ce soit dans le cadre d'une invasion biologique, suite à l'introduction par l'Homme d'une espèce exogène, ou dans le cadre d'une pression sélective par l'application d'insecticides, les populations d'insectes sont capables de s'adapter à des environnements nouveaux. Cette adaptation a des conséquences environnementales souvent irréversibles, et il est important de savoir la détecter, et la comprendre. Les deux articles analysés ici traitent de deux aspects de l'adaptabilité des populations d'insectes : une adaptation génétique, par brassage avec les populations pré-existantes au cours d'une invasion biologique ; et une adaptation apparemment épigénétique, qui, en quelques générations et par croisements purement endogames, permet l'acquisition d'une résistance à un insecticide. Ces deux articles font appel à des outils récents (génomique, transcriptomique), pour tâcher de comprendre les mécanismes de cette adaptabilité.

Analyse génomique de l'hybridation et de l'adaptation chez les abeilles africanisées

NELSON RM. et al. (2017). Genomewide analysis of admixture and adaptation in the Africanized honeybee. Mol Ecol, 26 (14): p.3603-3617.

Résumé

On distingue 5 groupes de sous-espèces de l'Abeille (Apis mellifera): les clades* A (surtout représenté en Afrique), C (en Europe de l'Est), M (en Europe de l'Ouest), O (au Proche-Orient) et Y (en Éthiopie). En Amérique du Sud, les populations d'abeilles ont été progressivement introduites depuis le 16ème siècle par des colons européens, et probablement par des souches ouest-européennes (clade M). Mais l'introduction accidentelle de 47 reines de clade A, en 1956 à côté de Sao Paulo, a profondément modifié les populations sud-américaines d'abeilles : les abeilles que l'on trouve désormais en Amérique du Sud présentent essentiellement les caractéristiques du clade A. L'expansion rapide de ces abeilles « africanisées », issues de l'hybridation entre les clades M et A, est un exemple spectaculaire d'invasion de l'écosystème après une introduction par l'Homme : en une soixantaine d'années, les populations naturelles se sont profondément modifiées, sur un territoire qui s'étend du nord de l'Argentine au sud des États-Unis.

Cet article utilise les méthodes modernes d'analyse des génomes pour évaluer la contribution des ancêtres des clade M et A au génome des abeilles que l'on peut prélever actuellement dans des essaims sur le territoire brésilien. En séquençant* l'intégralité du génome d'ouvrières issues de 32 essaims différents (prélevés à divers endroits du Brésil), et en les comparant aux génomes de référence, séquencés dans une autre étude (28 génomes du clade M, 20 génomes du

clade C, 20 génomes du clade O, et 30 génomes du clade A), les auteurs ont établi que 84 % du génome des abeilles brésiliennes actuelles est d'origine africaine (clade A), 15 % d'origine ouest-européenne (clade M), et moins d'1 % semble provenir des autres clades. Ces résultats confirment que les hybrides qui peuplent actuellement le Brésil sont principalement d'origine africaine, mais qu'une fraction de leur génome est d'origine ouest-européenne. La part européenne du génome tend à être légèrement plus élevée dans le sud du Brésil, dont le climat, tempéré, se rapproche du climat européen. En revanche, la répartition entre portions génomiques d'origine africaine et européenne est indépendante de la distance entre l'endroit où l'abeille a été prélevée, et Sao Paulo (origine de l'introduction des abeilles africaines). Ces résultats indiquent que l'hybridation entre les deux clades d'abeilles a maintenant atteint son point d'équilibre, et que cet équilibre dépend de la similitude du climat local avec les climats africain et européen.

De façon frappante, les portions génomiques d'origine ouesteuropéenne ne sont pas distribuées uniformément le long du génome: sur le chromosome 11, un long segment d'1,4 millions de paires de bases provient très majoritairement du clade ouest-européen. La persistance d'un segment génomique européen aussi long, dans un essentiellement « africanisé », était statistiquement inattendue, et elle suggère donc que des gènes situés dans cette région procurent un avantage sélectif aux abeilles brésiliennes quand ils portent la séquence d'origine ouesteuropéenne. Cette région du génome était connue pour contenir des gènes contrôlant la reproduction et le comportement de butinage. Les caractéristiques reproductives et comportementales des abeilles de clade A et de clade M sont clairement différentes. Il est donc probable que le variant* ouest-européen de cette région génomique confère un avantage aux abeilles africanisées, en leur apportant un avantage sélectif dans leurs facultés de reproduction, ou dans leur comportement de butinage.

Commentaire

Cette étude explore les conséquences de l'introduction accidentelle d'une nouvelle population dans le milieu naturel. La datation précise de l'introduction des abeilles de clade A (par un accident unique, en 1956), a permis aux auteurs de modéliser finement l'hybridation des deux populations au cours du temps : une information temporelle aussi précise est rarement disponible dans les exemples d'invasion biologique, et la combinaison d'outils avancés pour l'analyse génomique, et d'informations précises sur l'historique des populations concernées, donne aux auteurs l'occasion de décrire finement les paramètres mis en jeu.

L'analyse du génome entier, à partir de ces souches « africanisées », met également en évidence les traces de la sélection naturelle, moteur de l'évolution. Les variants africains de la plupart des gènes semblent conférer un avantage sélectif dans les écosystèmes brésiliens, ce qui explique que les 5/6 du génome des abeilles brésiliennes actuelles soient d'origine africaine. Dans une région génomique bien précise en revanche, c'est le variant ouest-européen qui a eu le plus de succès évolutif. On a donc vu apparaître, en une soixantaine d'années, ce qu'il faudrait sans doute appeler une nouvelle sous-espèce d'abeille, spécifique de l'Amérique du Sud : une combinaison originale des souches africaines et européennes, qui a gardé spécifiquement des variants géniques qui, en combinaison, assurent l'adaptation à ce nouvel écosystème.

L'évolution expérimentale de la résistance contre *Bacillus thuringiensis* chez l'insectehôte modèle *Galleria mellonella* induit des modifications épigénétiques

MUKHERJEE K. et al. (2017). Experimental evolution of resistance against *Bacillus thuringiensis* in the insect model host *Galleria mellonella* results in epigenetic modifications. Virulence, vol.8 (8): p.1618-30.

Résumé

La bactérie Bacillus thuringiensis est l'agent biologique insecticide le plus utilisé dans le monde. Elle produit des toxines qui tuent les larves de nombreux insectes, et à ce titre, ces toxines, ou la bactérie elle-même, sont utilisés en agriculture pour éliminer les insectes ravageurs. Un travail précédent, par le même laboratoire, avait montré que le Lépidoptère Galleria mellonella peut acquérir une résistance à la bactérie Bacillus thuringiensis s'il y est exposé pendant plusieurs générations (à chaque génération, les larves de Galleria sont exposées à une dose modérée de bactéries, qui tue une partie de la population; et des survivants sont sélectionnés et croisés entre eux pour donner la génération suivante). Après 20 générations d'exposition à la bactérie, la souche de Galleria sélectionnée était plus résistante qu'une souche naïve, non-sélectionnée. Il est possible que cette résistance soit due à une modification génétique (par ou remaniement chromosomique), épigénétique*. Les auteurs ont souhaité savoir s'il s'agissait d'une modification épigénétique.

Dans cet article, ils ont donc exposé des Galleria à la bactérie pendant 30 générations. Ils ont ensuite quantifié, dans deux organes impliqués dans la réponse à la bactérie (le tube digestif et les corps gras), dans les souches sélectionnée et naïve, des marques épigénétiques connues (méthylation des cytosines de l'ADN, acétylation des histones*), ainsi que l'expression de gènes impliqués dans le dépôt de ces marques épigénétiques. Chacune de ces analyses montre de grandes différences entre la souche sélectionnée et la souche naïve : notamment, la souche sélectionnée porte de 50 à 150 % de méthylation de cytosines de plus que la souche naïve, et les gènes impliqués dans le dépôt des marques épigénétiques se comportent différemment entre les deux souches. Les auteurs ont également cherché des différences dans les niveaux d'expression de microARN* dans le tube digestif des deux souches. Comme le génome de Galleria n'a pas encore été séquencé, et que ses microARN ne sont pas connus, les auteurs ont préparé une puce à ADN* dirigée contre les microARN d'Arthropodes déjà connus (dont de nombreux Insectes), partant du principe que leurs séquences devaient être similaires chez Galleria. À nouveau, les différences entre les deux souches sont très grandes, avec plus d'un millier de candidats microARN différentiellement exprimés entre les deux souches, que le test soit réalisé avant ou après infection par la bactérie (ce nombre chute à 173 si on exclut les microARN qu'expriment chacune des deux souches après infection). Comme les microARN sont des répresseurs de l'expression des gènes, la question se pose de savoir quels gènes sont régulés par ces microARN différentiellement exprimés. Les auteurs utilisent une prédiction informatique simplifiée pour proposer des cibles à ces microARN. Pour quelques-unes d'entre elles, ils peuvent vérifier que l'expression de la cible-candidate est plus faible dans la souche où le microARN est plus abondant, ce qui est attendu pour les cibles de microARN.

Commentaire

L'observation initiale est très intéressante sur le plan scientifique, et très importante sur le plan pratique : si les populations d'insectes peuvent s'adapter aussi rapidement à l'exposition à la bactérie, et devenir résistantes en 30 générations, alors l'usage de *Bacillus thuringiensis* (ou de ses toxines) en agriculture présente un risque élevé de favoriser rapidement l'apparition de souches résistantes. Une analyse des mécanismes d'acquisition de la résistance est donc nécessaire, et cette étude en est la première étape.

Il faut pourtant considérer les conclusions de cet article avec précaution : la très grande amplitude des différences observées entre les souches sélectionnée et naïve semble peu compatible avec la spécificité de la différence pointée entre les deux souches. Les gènes impliqués dans la sensibilité ou la réponse à la bactérie ne constituent qu'une petite fraction du génome, et une modification de leur taux de méthylation de cytosine, ou d'acétylation des histones, devrait être amplement diluée dans le signal provenant du reste du génome. Si au contraire, le taux de méthylation global des cytosines était effectivement doublé dans la souche sélectionnée, alors il devrait concerner de nombreux processus biologiques, pas uniquement la sensibilité à la bactérie. Un effet d'une telle ampleur n'aurait donc pas dû échapper aux auteurs, qui pourtant ne rapportent aucune anomalie particulière chez la souche sélectionnée. On peut donc plutôt soupçonner un problème de mesure, avec un biais systématique qui aurait créé artificiellement des différences apparentes sur l'abondance des marques épigénétiques dans les deux souches. Le protocole de sélection itérée sur 30 générations pourrait également aboutir à une variabilité aléatoire entre les souches isolées, par le simple fait qu'un petit nombre d'individus est échantillonné à chaque génération : de telles variabilités ne seraient pas reproductibles, et potentiellement sans lien avec la résistance à la bactérie ou à ses toxines.

D'autre part, les microARN semblent peu crédibles pour expliquer une différence épigénétique: ce sont des régulateurs classiques de l'expression des gènes, ils ne sont pas impliqués dans les phénomènes épigénétiques, et leur expression différentielle n'expliquerait pas la cinétique d'acquisition de la résistance. Le nombre de microARN différentiellement exprimés entre les deux souches (plus d'un millier, alors que chez les Insectes les mieux étudiés, le nombre total de microARN ne dépasse pas 500) suggère aussi une imprécision de détection, probablement due à cette puce à ADN dirigée contre d'autres espèces que Galleria. L'observation de quelques cibles dont l'expression serait anticorrélée avec celle du microARN ne pourrait donc être qu'un effet statistique, dû au grand nombre de cas considérés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les activités humaines exercent des contraintes nouvelles sur les populations d'insectes, qui démontrent alors une grande capacité d'adaptation. Il est important de connaître les mécanismes moléculaires de cette adaptation, afin de pouvoir mesurer les modifications que l'Homme impose aux populations naturelles, et éventuellement, savoir les prédire et les éviter. Les deux articles traités ici mettent en évidence deux grands types de mécanismes d'adaptation :

- 1. Une adaptation génétique, par croisements et sélection naturelle des individus les plus adaptés. L'apport de nouveau matériel génétique permet aux populations de diversifier leur réponse à l'environnement, et en quelques décennies, on voit se stabiliser dans les populations naturelles des combinaisons génétiques nouvelles.
- 2. Une adaptation épigénétique, qui n'implique pas de brassage génétique, et met en œuvre des mécanismes épigénétiques de régulation des gènes. Les données présentées sont encore préliminaires, et méritent confirmation mais la rapidité de développement d'une résistance à la bactérie Bacillus thuringiensis (qui est fréquemment utilisée en agriculture) suggère que des mécanismes encore peu connus semblent façonner les populations d'insectes en réponse à une pression environnementale.

GENERAL CONCLUSION

Human activities impose novel types of constraints on insect populations, which then display great adaptation abilities. It is important to understand the molecular mechanisms of such adaptation, in order to measure the modifications humankind is imposing on natural populations, and potentially, to be able to predict them and avoid them. The two articles analyzed here put forward two main categories of adaptation mechanisms:

- 1. A genetic adaptation, through crosses and natural selection of the fittest individuals. Introduction of novel genetic material allows populations to diversify their response to the environment, and in a few decades, novel genetic combinations get stably fixed in natural populations.
- 2. An epigenetic adaptation, which does not involve genetic outbreeding, but rather relies on epigenetic mechanisms for gene regulation. The published data is still preliminary, and deserves to be confirmed but the quick development of resistance to the bacterium Bacillus thuringiensis (which is frequently used in agriculture) suggests that poorly characterized mechanisms are able to shape insect populations in response to an environmental pressure.

Lexique

Clade: on regroupe les espèces en fonction de leurs liens de parenté, comme dans un arbre généalogique. On appelle « clade » une branche de cet arbre : tous les individus d'un clade dérivent d'un même ancêtre commun, et chacun des descendants de cet ancêtre appartient au clade. Un clade peut être plus ou moins large : ce peut être par exemple une espèce animale, une sous-espèce, ou, plus largement, un groupe d'espèces (les Mammifères, les Vertébrés, ...).

Épigénétique : signifie un changement de l'expression des gènes, héritable en l'absence du stimulus initial, et qui n'implique pas de changement de séquence du génome.

Histone : protéine associée à l'ADN, dont des modifications chimiques peuvent altérer l'expression des gènes du voisinage.

microARN: régulateurs de l'expression des gènes. Exprimés à partir de leurs propres gènes, ils répriment des gènes-cibles spécifiques, exprimés à partir du reste du génome.

Puce à ADN: surface couverte de molécules (des «sondes») permettant, chacune, de détecter et de mesurer l'abondance d'une certaine séquence d'acide nucléique (ADN ou ARN). Une puce porte plusieurs dizaines de milliers de sondes, et mesure en une seule expérience de très nombreux ADN ou ARN différents.

Séquençage: le génome d'un individu est constitué d'ADN, le long duquel une succession de groupements chimiques (adénine, symbolisée par un A; cytosine, par un C; guanine, par un G; et thymine, par un T) détermine l'information génétique. Séquencer le génome consiste à identifier la

séquence (i.e. : la nature et l'ordre de chacun de ces quatre groupes chimiques) tout le long du génome.

Variant : l'une des formes naturelles d'une portion de génome. Les variants apparaissent quand une mutation affecte la région génomique considérée, et ils sont transmis à la descendance au même titre que le reste du matériel génétique.

Publications de référence

- 1 **Gévar J.** et al. (2017). Chemical heterogeneity in inbred European population of the invasive hornet *Vespa velutina nigrithorax*. J Chem Ecol., 43: p.763-777.
- 2 **Mishra R.** et al. (2017). High throughput sequencing reveals *Drosophila suzukii* responses to insecticides. Insect Sci., Jun 21.

Revues de la littérature

- 1 **Su NY.** et al. (2017). Potential hybridization between two invasive Termite species, *Coptotermes formosanus* and *C. gestroi* (Isoptera: Rhinotermitidae), and its biological and economic implications. Insects; 8 (1): p.E14.
- 2 Moyes CL. et al. (2017). Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. PLoS Negl Trop Dis., 11 (7): e0005625.
- 3 **Dang K.** et al. (2017). Insecticide resistance and resistance mechanisms in bed bugs, *Cimex* spp. (Hemiptera: Cimicidae). Parasit Vectors, 10 (1): p.318.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt



Sulletin Connaître, évaluer, protéger

cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique **Pathologies**

Cancer de la peau et exposition aux ultra-violets et au radon

Helene BAYSSON I helene.baysson@irsn.fr

IRSN, Laboratoire d'Epidémiologie, Fontenay aux Roses

Mots clés : Cancer, peau, radon, UV

La Suisse a le troisième taux d'incidence standardisé le plus élevé, de mélanomes malins, après l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Une explication évidente relève de l'exposition importante aux ultraviolets (UV) à des altitudes élevées (relief montagneux en Suisse). Une autre explication serait liée à l'exposition au radon qui est plus élevée en Suisse que dans les autres pays européens avec une moyenne annuelle de l'ordre de 78 à 84 Bq/m³, avec de fortes disparités régionales dues à la géologie du pays. Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, est le deuxième facteur de risque pour le cancer du poumon, loin derrière le tabac. Outre l'épithélium bronchique, la peau est également exposée en continue au radon, car il se fixe aux particules d'aérosol dans l'air, qui adhèrent à la peau humaine par attraction électrostatique. Dans ce contexte, l'objectif de l'étude menée par Vienneau et al. était d'étudier les effets de l'exposition aux rayonnements UV et au radon* sur la mortalité par cancer de la peau.

Effets de l'exposition au radon et aux UV sur la mortalité par cancer de la peau en Suisse.

VIENNEAU D. et al. (2017). Effects of radon and UV exposure on skin mortality in Switzerland. Environ Health Perspect., 125 (6): p.1 à 8.

Résumé

Avec un taux d'incidence de cancer de la peau au 3° rang mondial (après la Nouvelle-Zélande et l'Australie), évaluer l'effet des expositions au radon et aux UV sur le cancer de la peau constitue une priorité de santé publique en Suisse. L'étude menée par Vienneau et al est réalisée au sein de la cohorte nationale suisse qui inclut toutes les personnes résidant en Suisse au 4 décembre 2000 (date du recensement) et âgées de plus de 20 ans. Les données recueillies concernent l'individu (sexe, date de naissance, profession), son foyer (type de foyer, niveau socio-économique) et son logement (type d'habitation, étage, coordonnées géographiques). Les causes de décès proviennent des certificats de décès.

Les estimations moyennes annuelles des expositions au radon et aux UV attribuées aux participants correspondent à celles estimées à leur adresse d'habitation au moment de leur inclusion dans la cohorte. L'exposition au radon, mesurée en Bq/m3, repose sur un modèle de prédiction d'exposition nationale, développé et validé à partir de plus 44 000 mesures en Suisse (1994-2004), prenant en compte les données géologiques, le degré d'urbanisation, le type de logement, l'année de construction du bâtiment et l'étage de résidence. L'exposition prolongée aux rayons UV est basée sur des données météorologiques et est mesurée en UVEry (erythemal-weighted radiation). Pour les expositions professionnelles aux rayons UV, une matrice emploiexposition a été appliquée. Un modèle de régression à risque proportionnel de Cox sur données individuelles a été appliqué pour étudier l'association entre les deux expositions et la mortalité par cancer de la peau. Les modèles ont été ajustés sur le sexe, le statut marital, le niveau d'éducation, le niveau socioéconomique du voisinage, le fait d'avoir une activité

professionnelle à l'extérieur et la langue maternelle (cette dernière variable permettant de prendre en compte des différences culturelles de mode de vie).La population d'étude inclut un peu plus de 5 millions d'adultes âgés de 20 ans ou plus en 2000, suivis en moyenne 8 ans, parmi lesquels 2 989 sont décédés par cancer de la peau (dont 2 157 décès par mélanome malin, soit 72 %). Parmi les personnes décédées par mélanome, il y avait un plus d'hommes que de femmes. Les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre risque de décès par mélanome malin et exposition au radon d'une part et exposition aux UV d'autre part. Les rapports de risques ajustés (HR, hazard ratio*) de décès par mélanome malin sont de 1,16 (IC 95 %: 1,04-1,29) par 100 Bq/m³ de radon et 1,11 (1,01-1,23) par W/m² en dose UV. Il n'y a pas de corrélation entre les deux expositions (r=-0,01) ni interaction sur le risque de décès par mélanome. Les effets du radon diminuent avec l'âge, ce qui est cohérent avec le fait que la sensitivité individuelle aux rayonnements ionisants décroit avec l'âge. Le risque de décès par mélanome malin associé à l'exposition résidentielle aux UV est plus élevé chez les personnes travaillant en plein air (HR=1,94 [1,17-3,23]) pour 1 W/m², mais non significativement différent des personnes ne travaillant pas en plein air (HR=1,09 [0,99-1,21] pour 1 W/m², p=0,09). Les analyses de sensibilité ont montré des résultats similaires entre l'étude de la population complète et celle de la sous-population des personnes n'ayant pas déménagé pendant 10 ans.

Commentaire

Cet article apporte des connaissances supplémentaires sur la relation entre l'exposition au radon et aux UV et la mortalité par cancer de la peau (mélanome malin et cancer de la peau non-mélanome). Les rayons UV sont un facteur de risque bien connu du mélanome cutané, avec un lien très fort avec la pigmentation de la peau. L'hypothèse que le radon soit potentiellement un cancérogène de la peau mérite d'être confirmée par d'autres études épidémiologiques car à ce jour,

les résultats sont divergents. En population générale, les résultats d'une cohorte américaine sur la mortalité (Turner, 2012), d'une étude écologique réalisée dans le Sud de l'Angleterre sur l'incidence (Wheler, 2012), et ceux d'une cohorte Danoise sur l'incidence (Brauner, 2015), n'ont pas montré d'association significative entre exposition au radon et mélanome malin. En milieu professionnel, une étude réalisée chez les mineurs d'uranium (Kulich, 2011) a montré un risque augmenté (bien que non significatif) d'incidence du cancer de la peau chez les mineurs Tchèques avec l'exposition au radon dans les mines. Une des forces de l'étude suisse est qu'elle s'appuie sur les données issues du recensement national qui concerne plus de 5 millions d'adultes suivis 8 ans en moyenne, ce qui correspond à 40,8 millions de personnesannées Les données d'exposition au radon ont été estimées à partir d'une cartographie très fine (44 000 mesures réalisées en Suisse sur la période 1994-2004). Les données d'exposition aux UV ont été modélisées à partir de différents paramètres météorologiques. Une matrice emploi exposition a également permis de prendre en compte l'exposition professionnelle aux UV. Néanmoins, il n'y a pas eu de mesures directes de la concentration de radon dans les habitations présentes et passées des participants. L'évaluation rétrospective de l'exposition individuelle aux ultraviolets est également peu précise car elle ne tient pas compte d'habitudes d'exposition lors des loisirs (lieux de vacances, pratique du bronzage, utilisation de protection solaire) ; par ailleurs il n'y a pas eu de recueil de données individuelles sur la sensitivité individuelle aux UV (présence de taches de rousseur, type de pigmentation de la peau). Seule la langue maternelle a été utilisée comme indicateur de la pigmentation de la peau. Enfin, les auteurs ont étudié la mortalité par cancer de la peau qui est très différente de l'incidence des cancers de la peau (qui est 2 voire 5 fois plus élevée que la mortalité selon l'âge et le sexe). En Suisse, il existe des registres d'incidence des cancers au niveau cantonal, mais ils ne couvrent pas la totalité de la population adulte. Une autre limite de l'étude est que les causes de décès proviennent des certificats de décès qui peuvent se révéler incorrects ou incomplets. D'autres études sont nécessaires pour étudier la relation entre exposition au radon et l'incidence du cancer de la peau, en prenant en compte le stade au diagnostic. En suisse, l'exposition au radon est reconnue comme un problème de santé publique en raison de l'association entre l'inhalation de radon et le risque de cancer du poumon ; un plan national d'action a été mis en place pour la période 2012-2020 afin d'adapter la législation en place depuis 1994.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'exposition au radon représente près de la moitié de l'exposition totale aux rayonnements ionisants de la population générale Suisse. Les voies respiratoires et les poumons sont les principales voies de pénétration du radon dans l'organisme. Néanmoins, des études dosimétriques indiquent qu'une part de la dose de radioactivité due au radon et à ses descendants radioactifs peut également être délivrée à la peau (Kendall, 2002). De nombreuses études épidémiologiques menées en milieu professionnel (chez les mineurs d'uranium) et en population générale ont permis de montrer que le radon est un cancérigène pulmonaire. Des résultats divergents ont été observés quant à l'existence d'une association entre exposition au radon et cancer de la peau. Dans cette étude, les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre risque de décès par mélanome malin et exposition au radon d'une part et exposition aux UV d'autre part. Si les rayons UV sont un facteur de risque bien connu du mélanome cutané, l'hypothèse que le radon soit potentiellement un cancérogène de la peau mérite d'être confirmé par d'autres études. Une étude réalisée chez les mineurs d'uranium (Kulich, 2011) avait déjà montré un risque augmenté (bien que non significatif) d'incidence du cancer de la peau chez les mineurs Tchèques avec l'exposition au radon dans les mines. Dans le futur, la cohorte internationale PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis) qui inclut plus de 100 000 mineurs de 7 cohortes issues de 5 pays différents (Allemagne, France, République Tchèque, Etats Unis, Canada) devrait permettre d'apporter des éléments de réponses supplémentaires concernant l'association entre l'exposition au radon et la mortalité par cancer de la peau chez les mineurs d'uranium.

GENERAL CONCLUSION

Radon exposure represents nearly half of the total radiation exposure of the general population in Switzerland. The airways and lungs are the main pathways of radon in the body. However, dosimetric studies indicate that a part of the dose due to radon can be also delivered to the skin (Kendal, 2002). Numerous epidemiological studies carried out in occupational settings (among uranium miners) and in the general population have shown that radon was a lung carcinogen. Divergent results were observed regarding the possibility of an association between residential radon exposure and skin cancer. In this study, authors found an increased risk skin cancer mortality in association with radon exposure. UV are a well-known risk factor for skin cancer The hypothesis that radon exposure is a relevant risk factor for skin cancer mortality needs to be confirmed by other studies. A previous study carried out has already shown an increased (but not statistically significant) risk of skin cancer incidence among uranium miners. In the future, the international cohort PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis) carried out in 5 countries (Germany, France, Czech republic, United States, Canada) and based on more 100,000 miners from 7 different cohorts will provide new information about the association between radon exposure and skin cancer among uranium miners.

Lexique

Hazard Ratio (HR): ou rapport des incidences instantanées, qui se définissent comme la probabilité qu'un sujet présente une maladie à un instant donné sachant qu'il était non malade

à l'instant précédent. C'est la définition du risque sur un suivi très court. Il est souvent rapporté à la place du risque relatif, car il est directement calculable à partir du coefficient de la variable exposition dans le modèle de Cox.

Radon: Le radon est un gaz d'origine naturelle, radioactif et inodore, présent dans le sol et pouvant s'accumuler dans l'air intérieur des bâtiments. Depuis 1987, le radon est classé comme cancérigène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre international de recherche contre le Cancer (CIRC). Il constitue la seconde cause de cancer du poumon après le tabagisme. Des actions de prévention simples permettent de réduire sa concentration au sein des bâtiments (aération et étanchéité). Pourtant, le radon et les risques sanitaires qui lui sont liés sont largement méconnus de la population.

Publications de référence

Brauner EV. et al. (2015). Residential radon exposure and skin cancer incidence in a prospective Danish cohort. Plos One.

Kulich M. et al. (2011).Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: a case-cohort study. Environ Res., 111 (3): p.400-5.

Turner MC. et al. (2012).Radon and non respiratory mortality in the American cancer society cohort. Am J Epidemiol., 176: p.808-14.

Wheeler BW. et al. (2012). Radon and skin cancer in southwest England: An ecologic study. Epidemiology, vol.23: p.44-52.

Kendall GM., Smith TJ. (2002).Doses to organs and tissues from radon and its decay products. J Radiol Prot., vol.22: p.389-406.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Mortalité chez les médecins américains exposés aux rayonnements ionisants par utilisation de la fluoroscopie

Helene BAYSSON I helene.baysson@irsn.fr

IRSN, Laboratoire d'Epidémiologie, Fontenay aux Roses

Mots clés : Cancers, fluoroscopie, médecins, rayonnements ionisants, santé-travail

De nombreuses études épidémiologiques portent sur le suivi de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et sur le suivi de patients et de travailleurs exposés aux rayonnements ionisants (RI). Ces études ont montré des augmentations de risque de cancer et de pathologies cardiovasculaires [1]. Au cours des trente dernières années, le développement rapide de nouvelles techniques d'imagerie diagnostique et interventionnelle utilisant la fluoroscopie* a entrainé une augmentation de l'exposition aux rayonnements ionisants (RI) chez certains professionnels de santé. Dans ce contexte, l'article de Linet et al. présente les résultats d'une étude qui compare la mortalité chez des médecins américains ayant probablement effectué des procédures d'intervention médicale guidées par fluoroscopie avec celle des psychiatres.

Comparaison de la mortalité chez des médecins américains ayant probablement effectués des procédures d'intervention guidées par fluoroscopie avec celle des psychiatres sur la période 1979 à 2008

LINET MS. et al. (2017). Mortality in US Physicians likely to perform fluoroscopy-guided interventional procedures compared with psychiatrists, 1979 to 2008. Radiology, 284 (2): p.482-494.

Résumé

L'objectif de cette étude menée aux Etats Unis est de comparer la mortalité observée chez les médecins ayant possiblement effectué des procédures d'interventions médicales guidées par fluoroscopie avec celle observée chez les psychiatres (n'ayant pas effectué de procédures médicales avec fluoroscopie). Les données sont issues d'une part du fichier de l'Association Médicale Américaine (AMA) qui recense tous les médecins américains depuis 1906 et qui contient leurs caractéristiques démographiques, leurs deux principales spécialités médicales, leur statut vital et pour les médecins décédés leur date de décès et d'autre part des fichiers nationaux pour les statuts vitaux et les causes de décès. Les informations contenues dans le fichier de l'AMA sont régulièrement mises à jour par des questionnaires auto administrés envoyés aux médecins tous les trois ans (taux de réponse : 40%). Un médecin est classé comme utilisant probablement la fluoroscopie si une de ses deux spécialités cardiologie relative à interventionnelle. l'électrophysiologie, neuroradiologie, interventionnelle et vasculaire. Les psychiatres forment le groupe de comparaison car ils n'utilisent pas la fluoroscopie dans leur pratique. Le suivi s'étend de 1979 à 2008 (durée médiane : 25 ans). Les auteurs étudient la mortalité toutes causes, la mortalité par cancer, la mortalité pour certains sites de cancers et enfin la mortalité cardiovasculaire. Pour les médecins ayant probablement utilisé la fluoroscopie, la durée d'exposition aux rayonnements ionisants a été estimée sur le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme de médecine. Au total, 45634 médecins ont été classés comme ayant probablement utilisé la fluoroscopie: 37311 cardiologues, 5520 radiologistes interventionnels et 2803 neuro-radiologistes. Le groupe de comparaison comprend 64401 psychiatres. L'âge médian à l'entrée dans l'étude est de 29 ans pour les médecins utilisant la fluoroscopie et de 32 ans pour les psychiatres. L'âge médian à la sortie de l'étude est de 55 ans pour les médecins utilisant la fluoroscopie et de 58 ans pour les psychiatres. Pendant la période de suivi (1979-2008), 3506 (7,7%) des médecins « exposés » sont décédés contre 7814 (12,1%) des psychiatres. Les causes de décès n'ont pas été retrouvées pour 4,2% des médecins « exposés » et pour 4,8% des psychiatres. La mortalité toutes causes et la mortalité par cancer (toutes localisations confondues) observée chez les médecins « exposés » sont plus faibles que celles observées chez les psychiatres (ceci s'observe aussi bien chez les hommes que chez les femmes) avec des risques relatifs chez les hommes de 0,80 (intervalle de confiance à 95% IC _{95%}= [0.77:0.83]) pour la mortalité toutes causes et de 0,92 IC _{95%}= [0,85:0,99]) pour la mortalité par cancer toutes localisations confondues. La mortalité par cancer selon différentes localisations et la mortalité par maladies cardiovasculaires sont plus faible ou statistiquement non différents chez les médecins « exposés » comparativement aux psychiatres. Un excès de risque de mortalité par leucémies est observé chez les médecins « exposés » ayant été diplômés avant 1940. Le risque relatif est de 3,86 ; IC 95% = [1,21 : 12,3]), basé sur 10 décès par leucémies chez les médecins exposés et sur 4 décès par leucémies chez les psychiatres. Ce résultat doit cependant être considéré avec prudence en raison des faibles effectifs. Les auteurs concluent que la mortalité toutes causes et la mortalité par cancer (sauf leucémies) est plus faible chez les médecins « exposés » que chez les psychiatres. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études méthodologiquement plus robustes (reconstitution de l'historique professionnel et des doses reçues) et avec une plus grande puissance statistique.

Commentaire

Cette étude ne montre pas d'excès de mortalité toutes causes ni d'excès de mortalité par cancer toutes localisations confondues ou de mortalité par maladies cardiovasculaires chez les médecins ayant possiblement réalisé des procédures interventionnelles par fluoroscopie comparativement aux psychiatres. Les résultats détaillés par type de localisation cancéreuse montrent un excès de mortalité par leucémies chez les médecins « exposés » ayant été diplômés avant 1940 comparativement aux psychiatres. Cet excès de mortalité est cohérent avec les résultats obtenus par d'autres études anglaises, américaines et chinoises (2). Ce résultat est plausible puisque les rayonnements ionisants sont un facteur de risque connu pour le développement de cette maladie. Néanmoins, ce résultat doit être considéré avec prudence en raison du faible nombre de décès observés et de la faible puissance de l'étude. En outre, au vu du nombre élevé d'associations recherchées, ce résultat statistiquement significatif a pu être observé « par chance » Dans cette étude, aucun excès de risque de mortalité par cancer du cerveau n'est observé chez les médecins réalisant des procédures guidées par fluoroscopie. Pourtant, dans une étude récente menée aux Etats-Unis par Rajamaran et al [3], les auteurs avaient observé un doublement du risque de décès par cancer du cerveau chez les manipulateurs de radiologie qui effectuaient des procédures interventionnelles par fluoroscopie [4]. Une suspicion d'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales chez les cardiologues interventionnels avait également été rapportée dans un rapport de cas isolés. La divergence des résultats entre les deux études américaines s'expliquerait par le fait que les médecins inclus dans l'étude publiée par Linet et al. sont plus jeunes à la date de sortie de l'étude que les manipulateurs radiologistes inclus dans l'étude de Rajamaran et al. Par ailleurs, les manipulateurs radiologistes de la première étude ont pu être davantage exposés à d'autres cancérigènes (chimiques en particulier). L'étude menée par Linet et al. a plusieurs forces : c'est une étude de grande taille, menée au niveau national avec une information robuste quant aux statuts vitaux et causes de décès. Cependant, elle a également plusieurs limites. En particulier, les deux groupes de comparaison peuvent différer sur d'autres facteurs de risque de cancer ou de maladies cardiovasculaires (tell que le tabagisme actif, la sédentarité) pour lesquels il n'y a pas de données individuelles L'analyse porte sur des données de mortalité (et non pas des données d'incidence) puisqu'il n'y a pas de registre de cancers national aux Etats Unis : par conséquent elle ne prend pas en compte les pathologies non ou peu létales. L'âge à la fin de suivi de l'étude est jeune avec un âge médian à la date de fin de suivi de 55 et 58 ans respectivement pour les médecins exposés et les psychiatres. La population suivie n'a pas totalement encore atteint l'âge auquel les pathologies étudiées (cancers, pathologies cardiovasculaires) apparaissent et le suivi doit être étendu pour apporter des résultats plus solides. Enfin, l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants n'est pas évaluée. Le fichier de l'AMA ne contient aucune information sur l'historique professionnel, les procédures médicales réalisées ou les doses reçues. Un biais de classification ne peut pas être écarté puisque des médecins ont pu être classés par erreur dans le groupe exposé. On peut également noter que la population d'étude comprend très

peu de femmes, notamment dans le groupe des « médecins exposés » ce qui limite la portée des analyses par genre et la précision de l'estimation du risque de cancer du sein.

En France, les travailleurs médicaux font l'objet d'une surveillance dosimétrique dont les résultats sont enregistrés par l'institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) dans le Système d'Information de la Surveillance de l'Exposition aux Rayonnements Ionisants (SISERI). La mise en place de la cohorte française O'RICAMs (Occupational Radiation-Induced Cancer in Medical staff) permettra d'évaluer l'importance du risque de décès par cancer radio-induit chez les professionnels de santé exposés aux RI en s'appuyant sur les données SISERI relative à l'historique professionnel, aux doses reçues et si possible à l'utilisation de moyens de protection.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans cette étude, les médecins ayant probablement réalisé des procédures médicales utilisant la fluoroscopie ont une mortalité toutes causes et une mortalité par cancer (toutes localisations confondues) plus faibles que les psychiatres qui constituent le groupe de comparaison. Seul un excès significatif de décès par leucémies est observé chez les médecins ayant été exposés avant 1940, basé sur un très faible nombre de cas. Cette étude de grande taille a cependant des limites méthodologiques et elle est finalement peu informative en raison d'un suivi trop court et d'un manque de données individuelles concernant l'historique professionnel et les facteurs de risque possiblement différents dans les deux groupes de comparaison. Les résultats obtenus doivent être confirmés par d'autres études disposant de données précises sur l'exposition professionnelle rayonnements ionisants (type et durée des procédures réalisées, doses reçues, port de moyens de protection).

GENERAL CONCLUSION

In conclusion, compared with psychiatrists, physicians likely to perform fluoroscopy-guided interventional procedures had lower risks of death overall and from cancers, except for leukemia among physicians graduated before 1940. Ionizing radiation is a known risk factor for leukemia. Radiation exposure in earlier years may be higher, as radiation protection measures were less used. This large study suffers from methodological flaws and these results need to be confirmed in other studies with dose and work history information, including the types, and duration of performing fluoroscopy-guided interventional procedures, radiation protection measures).

Lexique

Fluoroscopie: La fluoroscopie, également appelée radioscopie, est une technique d'imagerie médicale qui utilise les rayons X avec un écran vidéo pour observer les organes et les structures internes en mouvement et en temps réel. Dans son application médicale, cet outil d'imagerie est utilisé pour la réalisation d'une variété d'examens et des procédures en vue de diagnostiquer des pathologies et de traiter les patients.

Publications de référence

Preston DL. et al. (2003).Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 160 (4): p.381–407.

Linet MS. et al. (2010). Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. Radiat Res., 174 (6): p.793-808.

Rajamaran P. et al. (2016). Cancer risks in U.S. radiologic technologists working with fluoroscopy guided interventional procedures, 1994-2008. Occup Environn Med., 206 (5).

Roguin A. et al. (2013). Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. Am J Cardiol. 111(9): p.1368–72.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Conséquences des dérégulations de la synthèse de mélatonine sur notre métabolisme et le risque de maladies neuropsychiatriques

Olfa KHALFALLAH I khalfallah@ipmc.cnrs.fr

INSERM, IPMC CNRS UMR 7275, Valbonne

Mots clés : Lumière, mélatonine, neurodéveloppement, schizophrénie, sommeil

L'homme est soumis à des rythmes biologiques, allant de la fraction de secondes à plusieurs jours. En conditions normales, la lumière constitue un puissant synchronisateur d'un grand nombre de fonctions physiologiques et comportementales avec le cycle éveil/sommeil. Cet effet est grandement médié par la mélatonine, hormone dont la synthèse par le cerveau est activée la nuit et inhibée par la lumière (1,2). Des dérégulations de la production de mélatonine ont des conséquences sur la santé à plus ou moins long terme, en affectant la vigilance, l'apprentissage ou en participant au développement de maladies neurologiques, psychiatriques et certains cancers (3). A l'heure actuelle, l'utilisation croissante d'appareils électroniques avec écran nous expose, de jour comme de nuit, à la lumière artificielle, perturbant ainsi les rythmes liés à la luminosité naturelle (4). Les paramètres lumineux altérant les rythmes biologiques et les conséquences des dérégulations de la synthèse de mélatonine sur la formation du cerveau et l'étiologie des maladies neuropsychiatriques sont analysés dans les deux publications présentées.

L'exposition de nuit à la lumière des écrans d'ordinateur perturbe le sommeil, les rythmes biologiques et les facultés d'attention chez l'homme

GREEN A. et al. (2017). Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. Chronobiol Int., 26: p.1-11.

Résumé

Ces trente dernières années, l'exposition à la lumière artificielle n'a cessé d'augmenter, notamment par l'utilisation d'appareils électroniques à écran. Afin de déterminer les conséquences de cette exposition sur la santé, les auteurs analysent pour la première fois l'effet combiné de la longueur d'onde et de l'intensité lumineuse au moment du coucher sur le sommeil et les fonctions biologiques. Dix-neuf participants (11 femmes et 8 hommes), âgés de 20 à 29 ans, présentant des cycles éveil/sommeil normaux et réguliers, sans traitement ni antécédents médicaux, ni lésions oculaires ont été sélectionnés. Quatre combinaisons lumineuses ont été testées, avec deux intensités : faible (80 lux - 35 mw/cm²) ou forte (350 lux - 160 mw/cm²) et deux longueurs d'ondes : courtes (460 nm) ou longues (620 nm). Chaque participant a été exposé dans le noir de 21h00 à 23h00 aux 4 combinaisons suivant un ordre aléatoire non consécutif, sur deux semaines. Les effets ont été mesurés sur trois paramètres physiologiques : le sommeil (polysomnographe*), la synthèse de mélatonine (analyse d'urine) et la température corporelle ; ainsi que trois paramètres comportementaux : la somnolence ESS*), l'auto-évaluation des psychologiques (BSI*) et les capacités d'attention (CPT-III*).

Les résultats de cette étude montrent que l'exposition aux courtes longueurs d'ondes est la plus délétère, et affecte de façon significative la qualité et l'architecture du sommeil en augmentant le temps d'endormissement, le nombre de réveils nocturnes, le temps de périodes d'éveil pendant la nuit ainsi que le temps passé en sommeil léger au détriment du sommeil profond. Le temps total et l'efficacité de sommeil sont diminués. Au niveau physiologique, la baisse de température corporelle ainsi que la sécrétion de mélatonine sont abolies avant endormissement. Enfin, les capacités d'attention sont altérées, et la somnolence subjective augmentée le lendemain matin. L'exposition aux fortes intensités lumineuses rallonge le temps d'endormissement, réduit le temps de sommeil profond et ralentit le temps de réaction lors des tests d'attention. Aucun effet significatif sur l'humeur n'a été détecté pour les différentes combinaisons d'exposition lumineuse. Etonnamment, aucune interaction entre longueur d'ondes et intensité lumineuse n'a été observée, ce qui pourrait s'expliquer par l'utilisation de circuits neuronaux indépendants pour la détection et la transmission de la lumière de l'œil au cerveau. En conclusion. les résultats de cette étude montrent que l'exposition de nuit à la lumière artificielle et plus particulièrement aux courtes longueurs d'ondes perturbe les rythmes biologiques, à savoir la synthèse de mélatonine, la thermorégulation, et le sommeil. Ceci induit un phénomène de réactions en chaine sur les capacités d'attention et la sensation de somnolence le lendemain. Ces données alertent sur l'utilisation grandissante des écrans au moment du coucher, particulièrement chez les enfants et les adolescents en période d'apprentissage. De plus, la réduction de l'intensité lumineuse le soir ne suffit pas à contrecarrer les effets nocifs des écrans à courtes longueurs

Commentaire

Cette étude montre les effets délétères de l'exposition prolongée à la lumière artificielle au moment du coucher et plus particulièrement des courtes longueurs d'ondes sur la qualité du sommeil et les rythmes biologiques. Ces effets peuvent avoir à terme des répercussions puisque la sensation de somnolence est augmentée dès le lendemain matin, altérant les capacités d'attention. De plus, les personnes exposées aux courtes longueurs d'ondes ou aux fortes intensités lumineuses ont tendance à être de plus mauvaise humeur dès le lendemain matin. Il serait pertinent de déterminer l'effet chronique de l'exposition de nuit et les liens avec des troubles de l'humeur tels que la dépression ou l'anxiété. Par ailleurs, les participants ont été sollicités pendant 2 heures pour des exercices de lecture et de réflexion jusqu'à 23h00, ce qui nécessite des capacités de concentration équivalentes à un travail de nuit, et donc supérieures à une activité de détente. Aucune information n'est fournie concernant leur exposition aux écrans durant la journée, et pouvant participer aux effets observés (5). Enfin, le nombre de participants est très faible et limité à un âge moyen de 25 ans, ce qui réduit la représentativité de la population générale et surtout des tranches d'âges plus jeunes très sollicitées par les écrans (6), dont le cerveau et les yeux continuent leur développement. Toutefois, ce travail confirme la nécessité d'être attentifs et d'évaluer l'effet d'expositions à différents moments de la journée d'autant plus qu'il n'existe pas de consensus sur les recommandations sur le temps et jusqu'à quel moment de la journée une personne peut rester devant un écran. Par ailleurs, il serait également intéressant d'évaluer l'effet des différents moyens disponibles pour limiter l'impact de l'exposition prolongée à la lumière bleue. Il s'agit des lunettes « anti-lumière bleue », des filtres applicables sur les écrans et des filtres dit numériques, qui sont des logiciels permettant de filtrer la lumière bleue émise par nos écrans.

Rôle de la mélatonine dans l'étiologie neurodéveloppementale de la schizophrénie : une étude sur les précurseurs neuronaux humain

GALVAN-ARRIETA T. et al. (2017). The role of melatonin in the neurodevelopmental etiology of schizophrenia: A study in human olfactory neuronal precursors. J Pineal Res., 63 (3).

Résumé

Au cours du développement embryonnaire, la formation du cerveau, ou neurogenèse, se déroule selon un processus bien établi pour donner naissance aux neurones à partir de cellules immatures appelées précurseurs neuronaux* (PN). Ces neurones vont ensuite migrer, se spécialiser et communiquer entre eux par l'intermédiaire de connexions synaptiques*. Des perturbations dans n'importe quelle étape de la neurogenèse peuvent avoir des conséquences sur l'architecture et le fonctionnement du cerveau et être à l'origine de maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie*. Par ailleurs, une augmentation du risque de schizophrénie a été corrélée à une réduction de la photopériode et de la luminosité naturelle au cours de la

grossesse, qui se caractérise par une baisse de la synthèse de mélatonine. Ces données suggèrent un lien entre niveaux de mélatonine et schizophrénie. Cette étude analyse les effets de la mélatonine sur la formation des neurones à partir de PN provenant de la cavité nasale d'individus sains ou atteints de schizophrénie.

Ces travaux montrent que les PN d'individus sains donnent naissance à des neurones matures et que cette neurogenèse est augmentée en présence de mélatonine. En revanche, les PN provenant d'un individu schizophrène expriment des niveaux plus faibles de récepteurs à la mélatonine et ne se différencient pas spontanément en neurones. L'ajout de mélatonine induit la neurogenèse à partir de ces PN, mais de façon moins efficace que pour les cellules issues d'individus sains. Ainsi, les PN provenant de schizophrènes auraient une voie de signalisation de mélatonine moins efficace et par conséquent des défauts de neurogenèse, aboutissant à des altérations du développement céréral. Ces défauts sont d'autant plus marqués que les patients atteints de schizophrénie, ou autre maladie neuropsychiatrique, ont des niveaux réduits de mélatonine nocturne circulante comparé aux sujets contrôles. Cette étude montre le rôle important que joue la mélatonine dans la formation du cerveau et par conséquent la nécessité de niveaux optimaux de cette molécule in utero. Cependant, au cours du développement, la mélatonine est essentiellement synthétisée par la mère. Ainsi, les altérations des cycles éveil/sommeil seraient à l'origine d'un déficit de mélatonine chez la mère et par conséquent chez le fœtus, aboutissant à des défauts de neurogenèse et le développement de maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie.

Commentaire

Les résultats de cette étude montrent l'importance de la mélatonine sur le développement in utero du cerveau et l'impact que pourraient avoir ses dérégulations sur l'étiologie des maladies neuropsychiatriques. Elle présente deux points forts. D'une part, les doses de mélatonine utilisées correspondent à celles détectées dans le sérum ou le liquide céphalorachidien la nuit (7), confortant les effets observés. D'autre part, les auteurs utilisent des PN humains pour étudier le rôle de la mélatonine à des stades précoces du neurodéveloppement, même si les cellules proviennent de sujets adultes, permettant de mieux modéliser la physiopathologie des maladies neuropsychiatriques, puisque le cerveau humain présente des caractéristiques uniques. Cependant, il serait nécessaire de confirmer ces résultats à partir de PN donnant naissance aux structures cérébrales affectées chez les schizophrènes (8). De plus, les neurones dérivés de PN olfactifs n'établissent pas de connexions entre eux, et ne permettent pas d'étudier la communication entre neurones, qui est également altérée dans les maladies neuropsychiatriques. Enfin, cette étude a été réalisée sur les cellules provenant d'un seul patient schizophrène, et nécessiterait d'être reproduite sur un plus grand effectif afin de confirmer le lien entre les faibles taux de mélatonine chez la mère et les défauts de neurogenèse chez l'enfant.et nécessiterait un plus grand effectif pour s'affranchir de variations inter-individuelles ou d'artéfacts expérimentaux.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les altérations des cycles éveil/sommeil ne se limitent pas à de simples troubles du sommeil, mais affectent la vigilance, l'apprentissage, l'attention et l'humeur. A l'heure où nos modes de vie ne respectent plus les rythmes biologiques régis par la lumière naturelle (exposition aux écrans pour le travail ou les loisirs, de jour comme de nuit), il devient important de déterminer quels paramètres constituent des facteurs de risque pour nos fonctions physiologiques et les conséquences sur notre santé. L'étude de Green et al. montre que l'exposition prolongée aux courtes longueurs d'ondes, avant le coucher, est la plus nocive, et altére le sommeil, la synthèse de mélatonine, la thermorégulation, et les capacités d'attention. L'article de Galvan-Arrieta et al. montre que les PN d'un volontaire schizophrène présentent une voie de signalisation de la mélatonine et une neurogenèse réduites. Or, au cours du développement, la mélatonine du fœtus vient de la mère, ce qui suggère l'importance de maintenir des taux optimaux de mélatonine au cours de la grossesse. Ainsi, ces deux articles amènent à s'interroger sur l'impact de l'exposition des femmes enceintes aux lumières de courtes longueurs d'ondes la nuit sur leur cycles éveil/sommeil et par conséquent la synthèse de mélatonine et le développement du cerveau in utero. Toutefois, ces résultats ouvrent aussi de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies par neuropsychiatriques, luminothérapie supplémentation de mélatonine en périnatal (9). Cette approche permettrait en plus d'intervenir à des stades précoces pour les maladies neurodéveloppementales, et d'endiguer l'apparition des symptômes, pour lesquels il n'existe pas ou peu de thérapie ciblée.

GENERAL CONCLUSION

Alterations in sleep/wake cycles are not limited to sleep disorders, but affect alertness, learning, attention and mood. As our lifestyles are no longer respecting the biological rhythms governed by bright light (exposure to screens for work or leisure, day and night), it is important to determine the risk factors and consequences for our health. The first study shows that prolonged exposure to short wavelengths before bedtime is the most harmful, altering sleep, melatonin synthesis, thermoregulation, and attention capacities. The second article shows that schizophrenic neuronal progenitors (NP) have an altered melatonin signalling and neurogenesis. However, during development, fetal melatonin is supplied by the mother, indicating the need to maintain optimal levels of melatonin during pregnancy. Thus, these two articles raise questions about the impact of exposure of pregnant women to short wavelengths at night on their sleep/awakening cycle and consequently the synthesis of melatonin and brain development in utero. However, these results pave the way for new therapies for neuropsychiatric diseases, such as bright light therapy or exogenous supply of melatonin during the perinatal period. This approach would also allow early intervention for neurodevelopmental diseases, and prevent the onset of symptoms for which there is little or no targeted therapy.

Lexique

BSI (Brief Symptom Inventory questionnaire): questionnaire d'auto-évaluation de symptomatologie psychiatrique. Il comprend 53 énoncés évaluant neuf dimensions: somatisation, obsession-compulsion, sensibilité interpersonnelle, dépression, anxiété, aliénation sociale, anxiété phobique, idéation paranoïde et hostilité. Les répondants indiquent quel item a généré un inconfort au cours du dernier mois. Le « Global Severity Index » (GSI) calculéd'après ce questionnaire mesure la gravité des symptômes.

CPT-III (Conner's Continuous Performance Test-III) : test informatisé permettant d'évaluer l'inattention, l'impulsivité, l'attention prolongée et la vigilance.

Connexion synaptique: zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones, permettant la transmission de l'information d'un neurone à l'autre.

ESS (Epworth Sleepiness Scale) : questionnaire visant à autoévaluer la somnolence diurne, via 8 questions.

Polysomnographe: Examen médical destiné à étudier le sommeil et sa pathologie via l'enregistrement simultané de plusieurs variables: cardiaques, musculaires, respiratoires et cérébrales.

Précurseur neuronal : cellule ayant le potentiel de s'autorenouveler et de donner naissance à des cellules plus spécialisées : les neurones.

Schizophrénie: trouble psychique sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques. Ce trouble apparaît généralement au début de l'âge adulte environ entre 15 et 30 ans et affecte environ 1 % de la population. Les symptômes les plus fréquents en sont une altération du processus sensoriel (hallucination) et du fonctionnement de la pensée (délire).

Publications de référence

- **1 Axelrod J**. et al. (1965). Control of hydroxyindole omethyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting. J Biol Chem., 240: p.949-954.
- **2 Reiter RJ.** (1993). The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. Experientia., 49: p.654-664.
- **4 Chang A-M**. et al. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. Proc Natl Acad Sci., 112: p.1232–37.
- **5 Hébert M**. et al. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. J Pineal Res., 33: p.198–203.

- **6 Gradisar M**. et al. (2013). The sleep and technology use of Americans: Findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll. J Clin Sleep Med, 9: p.1291–99.
- **7 Fanget F.** et al. (1989). Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. Biol Psychiatry., 25: p.499-501.
- **8 Kim GW**. et al. (2017). Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. PLoS One, 12 (5)

Revues de la littérature

- **3 Touitou Y.,** Reinberg A., Touitou D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life Sci., 15 (173): p.94-106.
- **9** Anderson G., Vaillancourt C, Maes M, Reiter RJ. (2017). Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? Biomol Concepts., 8 (3-4): p.185-195.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Effets des polluants atmosphériques liés au trafic sur la neuroinflammation : conséquences possibles sur le développement et le fonctionnement cérébral

Agnès PETIT-PAITEL | paitel@ipmc.cnrs.fr

CNRS, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire - UMR7275, Valbonne

Mots clés : Autisme, cerveau, diesel, nanoparticules, neuroinflammation

Les troubles du spectre autistique (TSA)* sont des désordres neurodéveloppementaux qui seraient causés par une association de susceptibilités génétiques et de facteurs environnementaux. Les infections virales et bactériennes subies par la mère durant sa grossesse sont un facteur de risque identifié des TSA. Ceci a fait émerger la théorie de « l'activation immune maternelle » comme facteur favorisant les TSA chez l'enfant, et a mis en évidence le rôle du système immunitaire dans l'origine de ces troubles (1). L'activation de la microglie, cellules immunes du cerveau, par des agents infectieux ou des traumatismes, est à l'origine de l'établissement d'un état neuroinflammatoire* qui favoriserait l'apparition de troubles liés à l'autisme et des déficits cognitifs liés au vieillissement. Des études épidémiologiques ont établi un lien entre l'exposition prénatale à la pollution de l'air et l'augmentation des risques de TSA (2). En particulier, les particules d'échappement diesel (DEP), activent la microglie adulte de souris in vitro et in vivo. Les auteurs du premier article ont montré que l'exposition prénatale des souris aux DEP induisait des désordres comportementaux liés à l'autisme* chez la descendance, en particulier chez les mâles. Ici, ils s'intéressent aux effets d'une telle exposition sur la microglie de souris mâles et femelles et montrent que l'exposition prénatale aux DEP affecte de manière durable la morphologie et la fonction de la microglie de manière dépendante de l'expression du récepteur TLR4*. Ces effets touchent particulièrement les mâles et pourraient contribuer à l'apparition de comportements liés à l'autisme. Dans le second article, les auteurs montrent qu'un traitement chronique par des nanoparticules liées au trafic automobile active les cellules gliales (microglie et astrocytes*) de rat en culture, de manière partiellement dépendante du TLR4. Le profil transcriptomique* obtenu présente des similitudes avec le profil inflammatoire induit par un traitement au LPS*, composant de la paroi de certaines bactéries. Les polluants de l'air liés au trafic pourraient donc être à l'origine de l'établissement d'un état neuroinflammatoire néfaste pour le cerveau, chez l'embryon et chez l'adulte.

L'exposition gestationnelle à des polluants atmosphériques altère le volume cortical, la morphologie de la microglie et les interactions entre microglie et neurones de manière différente selon le sexe de la descendance

BOLTON JL. et al. (2017). Gestational exposure to air pollution alters cortical volume, microglial morphology, and microglianeuron interactions in a sex-specific manner. Front Synaptic Neurosci., 9: p.10.

Résumé

La microglie assure la défense du cerveau contre les pathogènes et permet son développement normal en éliminant le surplus de synapses* et de neurones. De ce fait, des perturbations de la fonction microgliale à des stades précoces du développement pourraient avoir des conséquences importantes tout au long de la vie. Dans cet article, les auteurs étudient les conséquences d'une exposition in utero aux DEP sur le développement cérébral, la morphologie et les interactions entre microglie et neurones. Des souris gestantes reçoivent 5 doses de 50µg de DEP par

instillation pulmonaire à intervalles réguliers, entre les 2eme et 16eme jours de gestation. Sur les cerveaux d'embryons de 16 jours, les auteurs montrent que l'exposition prénatale aux DEP promeut un état proinflammatoire du cerveau en augmentant le ratio IL-1β/IL-10*. Cet effet n'est pas observé chez les souris transgéniques déficientes en récepteur TLR4. L'exposition aux DEP induit une augmentation du volume du cortex pariétal* et de l'hippocampe* et modifie la morphologie microgliale, de manière dépendante du TLR4, chez les mâles. L'analyse des cerveaux de souris mâles âgées de 30 jours révèle que l'exposition in utero aux DEP induit une diminution du volume du cortex pariétal et une augmentation du volume du corps cellulaire de la microglie dans le gyrus denté de l'hippocampe. Afin d'étudier les conséquences d'une activation du système immunitaire sur les paramètres observés, des souris reçoivent une injection intrapéritonéale de LPS. 2h avant leur sacrifice. Chez les animaux mâles avant reçu DEP et LPS, la microglie dans le cortex pariétal présente une morphologie plus épaisse et longue que chez les souris contrôles traités au LPS seul. A l'inverse, dans l'hippocampe, ce sont les femelles traitées aux DEP et LPS qui ont une microglie plus fine et longue que les souris contrôlées traitée au LPS seul. Le traitement prénatal aux DEP induit également une augmentation du recouvrement des corps cellulaires de la microglie et des neurones dans le cortex pariétal des animaux des deux sexes, mais de manière plus marquée chez les mâles. Globalement cette étude montre qu'une exposition prénatale aux DEP induit des modifications de la microglie, durables dans le temps, aboutissant à des modifications de la morphologie des cellules microgliales et à des interactions atypiques entre microglie et neurones, dans le cortex pariétal. De manière intéressante, ces effets sont plus marqués chez la descendance mâle, ce qui est en accord avec les études de prévalence des TSA chez l'Homme (3).

Commentaire

L'étiologie des TSA est multifactorielle. Parmi les facteurs de risque figurent l'exposition aux polluants environnementaux dont font partie les DEP et l'activation du système immunitaire maternel (4,5). Cet article s'intéresse au lien de causalité possible entre ces deux phénomènes. Ils montrent qu'une exposition prénatale aux particules issues de la pollution automobile modifie sur du long terme le phénotype microglial dans le cerveau de la descendance mâle. Si la question et les résultats sont incontestablement intéressants, quelques imprécisions ou erreurs méthodologiques sont toutefois à regretter. En effet, si la dose de DEP administrée reste cohérente par rapport aux données de la littérature (6), il est dommage que les auteurs n'aient pas justifié leur choix quant à la fréquence et la voie d'administration choisies. La critique majeure concerne le très petit nombre de souris sur lequel les expériences ont été réalisées et qui ne justifie absolument pas les tests statistiques utilisés. Enfin, l'étude reste strictement descriptive et ne démontre pas, in fine, que l'altération microgliale induite par les DEP est responsable de l'apparition d'un phénotype TSA. De même, l'hypothèse finale des auteurs suggérant que l'activation anormale de la microglie la rendrait moins efficace dans son rôle de phagocytose des cellules neurales surnuméraires au cours du développement reste entièrement à démontrer.

Implication du Toll-like receptor 4 dans les réponses inflammatoires gliales induites par la pollution atmosphérique, in vitro et in vivo

WOODWARD NC. et al. (2017). Toll-like receptor 4 in glial inflammatory responses to air pollution in vitro and in vivo. J Neuroinflammation, 14: p.84.

Résumé

La pollution de l'air aux particules fines liées au trafic automobile (TRAP) est associée chez l'Homme à un vieillissement cognitif accéléré et à un risque accru d'apparition de démences liées à l'âge (7). Dans le cerveau des rongeurs, l'exposition aux particules fines provoque une diminution des épines dendritiques* ainsi qu'une activation microgliale associée à une neuroinflammation (8). Dans cet article, les auteurs ont étudié les effets d'une exposition chronique aux particules ultrafines (PM_{0.2}<0.2µm, nPM) sur des cultures mixtes de cellules gliales de rat*. Ils ont comparé les effets obtenus à ceux induits par le LPS. Les cellules ont été exposées à 10µg/ml de nPM ou 100ng/ml de LPS pendant 48h puis une analyse transcriptomique par microarray a été réalisée. Les gènes clés et les réseaux impliqués dans les réponses gliales aux nPM et au LPS ont été identifiés par

analyse statistique (SAM)* et analyse des réseaux de coexpression génique*. L'analyse a révélé 530 ARN dont l'expression est modifiée à la fois par les nPM et le LPS. Des groupes de gènes co-exprimés ont été identifiés par comparaison avec la banque de données Gene Ontology*. Le traitement aux nPM induit notamment des signatures transcriptomiques communes à celles induites par le LPS, caractéristiques des voies de signalisation impliquant le facteur de transcription NF-κB*, le récepteur TLR4, la cascade JAK-STAT* et la sécrétion de cytokines*. Dans leur ensemble, les analyses ont permis d'identifier des voies intracellulaires mises en jeu après activation du récepteur TLR4, suggérant qu'il pourrait être un médiateur commun des réponses aux nPM et LPS. Afin de vérifier cela, les auteurs ont traité les cultures gliales mixtes avec des siRNA* dirigés contre le TLR4 afin de réduire son expression. Les augmentations de l'expression des cytokines proinflammatoires TNF $\alpha*$, IL-1 $\beta*$, IL-6* and KC* induites par les nPM sont abolies ou réduites dans les cellules traitées aux siRNA dirigés contre TLR4. De plus, l'expression des ARNm impliqués dans la voie de signalisation du TLR4 dépendante de MyD88* est augmentée par le traitement aux nPM dans les cellules gliales. Enfin, les auteurs ont validé leurs résultats in vivo, en montrant que dans des hippocampes de cerveaux de souris exposées chroniquement aux nPM pendant 150h sur une période de 10 semaines, les expressions des gènes de la voie TLR4 étaient significativement augmentées.

Commentaire

L'hypothèse de cette étude, déjà testée auparavant (9), est que l'exposition aux nPM pourrait avoir une action proinflammatoire sur les cellules gliales. La neuroinflammation induite par les nPM induirait l'atrophie des neurites dans certaines zones du cerveau, dont l'hippocampe, favorisant ainsi la survenue de troubles cognitifs liés à l'âge. Par des analyses transcriptomiques, ils mettent en évidence que les voies intracellulaires mises en jeu présentent des similitudes avec celles provoquées par un traitement au LPS, composant de la paroi de certaines bactéries qui provoque l'activation du système immunitaire et une réaction inflammatoire. De manière intéressante, les auteurs suggèrent ainsi que le récepteur immun TLR4, présent sur les cellules gliales microgliales et astrocytaires, jouerait un rôle clé dans les réponses inflammatoires induites par les nPM. Il aurait été interessant que les auteurs appuien leur hypothsèe en isolant la microglie et les astrocytes à partir d'hippocampes de souris traitées par inhalation aux nPM et étudient la contribution respective de chaque type cellulaire neuroinflammation ainsi induite.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La pollution atmosphérique aux particules fines constitue un véritable problème de santé publique dont on ne connaît pas encore toutes les conséquences. En dehors de ses effets néfastes sur le cœur, les poumons et sur le risque d'apparition de divers cancers, il apparaît désormais qu'elle affecterait également le développement et le fonctionnement du cerveau. L'article de Bolton et al. montre que l'exposition par inhalation aux DEP pendant la grossesse provoque chez la descendance une modification durable du phénotype de la microglie et de ses interactions avec les neurones. Ces résultats s'ajoutent à la littérature existante rapportant l'influence d'une exposition prénatale aux DEP sur l'apparition de comportements autistiques. L'article de Woodward et al. montre que les nanoparticules liées au trafic induisent l'activation proinflammatoire de cellules gliales in vitro et in vivo, suggérant que cela favoriserait l'apparition de troubles cognitifs sur le sujet âgé. De manière intéressante, les deux études révèlent le rôle déterminant joué par le récepteur immun TLR4 présent sur les cellules gliales dans ces phénomènes. En conclusion, ces deux études mettent donc en évidence la dangerosité des polluants de l'air issus du trafic sur le cerveau de l'embryon et du sujet adulte.

GENERAL CONCLUSION

Air pollution with fine particles from traffic is a real public health problem, the consequences of which are not yet known. Apart from its toxic effects on the heart, the lungs and on the risk of the occurrence of various cancers, it now appears that it would also affect the development and functioning of the brain. The first paper shows that exposure by inhalation to DEP during pregnancy causes in the offspring a long-term modification of the microglia phenotype and its interactions with neurons. These results support the existing literature on the influence of prenatal exposure to DEP on the development of autistic behaviors. The second article demonstrates that nanoparticles resulting from air pollution induce pro-inflammatory activation of glial cells in vitro and in vivo, suggesting that this may favor the development of cognitive deficits on the elderly. Interestingly, both studies reveal the crucial role played by the TLR4 immune receptor present on glial cells in these phenomena. Overall, these two studies highlight the toxicity of air pollutants from traffic on the brain of both the embryo and the adult.

Lexique

Astrocytes: cellules gliales du système nerveux central qui assurent un rôle de soutien et de structure, un rôle de capture des neurotransmetteurs au niveau des synapses et participent à la barrière hémato-encéphalique. Ils ont aussi un rôle de transport de molécules et d'approvisionnement des neurones en lactate.

Cortex pariétal: zone du cerveau chargée de l'attention et de la perception de l'espace dont l'activité serait modifiée chez certains autistes.

Cultures mixtes de cellules gliales: Cultures primaires de cellules issues de cerveaux de souriceaux âgés de 3 jours. Elles contiennent des astrocytes et des cellules microgliales.

Cytokines: Petites protéines solubles impliquées dans la communication intercellulaire et la régulation de la fonction de certaines cellules.

Désordres comportementaux liés à l'autisme : Les personnes autistes souffrent fréquemment d'anxiété, de troubles de communication et d'interactions sociales et présentent des comportements stéréotypés. Chacun de ces comportements peut être évalué chez la souris par des tests comportementaux spécifiques.

Epines dendritiques: Excroissances de la membrane des dendrites du neurone (prolongements neuronaux, qui comprennent un axone et plusieurs dendrites par neurone), sièges des contacts synaptiques.

Gene ontology: Projet bio-informatique destiné à structurer la description des gènes et des produits géniques dans le cadre d'une ontologie commune à toutes les espèces.

Hippocampe: zone du cerveau localisée dans le lobe temporal, impliquée dans la mémoire et le repérage dans l'espace mais aussi dans la régulation de l'humeur et en particulier l'anxiété. Il comprend 3 zones: le subiculum, la corne d'Ammon (aires CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté.

IL-1β: Interleukine 1 beta, cytokine pro-inflammatoire.

IL-6 et IL-10: interleukine 6 ou 10, cytokine antiinflammatoire.

JAK-STAT: Système de transduction de signal composé d'un récepteur, d'une janus kinase et d'une protéine de type STAT.

KC: Chimiokine pro-inflammatoire.

Lipopolysaccharide (LPS): Composant de la paroi de certaines bactéries. Il est très couramment utilisé en recherche pour mimer une infection bactérienne. En se fixant sur le récepteur TLR4 présent à la surface de certaines cellules immunes, il promeut la libération de cytokines proinflammatoires.

Microglie: Cellules gliales du système nerveux central. Petites et fortement ramifiées, elles sont très mobiles et patrouillent en permanence avec leurs prolongements cellulaires le parenchyme cérébral. Fonctionnellement proches des macrophages périphériques, elles ont pour rôle d'assurer l'immunité du système nerveux et jouent également un rôle important dans la maturation des synapses. En réaction avec des changements dans leur environnement, les cellules microgliales peuvent adopter différents phénotypes d'activation et devenir des médiateurs de l'inflammation en sécrétant différentes cytokines et chimiokines.

MyD88 (Myeloid Differentiation Primary Responses Gene 88): Protéine adaptatrice cytosolique qui joue un rôle central dans la réponse immunitaire innée et adaptative. Elle intervient dans une des voies de signalisation intracellulaire en aval du TIR4

Neuroinflammation: Inflammation du système nerveux. L'inflammation aiguë suit habituellement une blessure et se caractérise par la production de molécules inflammatoires, une activation des cellules endothéliales, des dépôts de plaquettes et des œdèmes tissulaires. L'inflammation chronique correspond à l'activation durable des cellules gliales et le recrutement d'autres cellules immunitaires dans le cerveau. L'inflammation chronique est généralement associée à des maladies neurodégénératives.

NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells): Complexe protéique qui contrôle la transcription de l'ADN, la production de cytokines et la survie cellulaire.

Profil transcriptomique: Le transcriptome est l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome. La transcriptomique regroupe un ensemble de techniques permettant une analyse quantitative relative et qualitative des ARN.

SAM (Significance Analysis of Microarrays): Méthode d'analyse statistique permettant de définir si des changements de niveau d'expression de gènes sont statistiquement significatifs.

siRNA (small interfering RNA): Petit ARN interférant qui se lie spécifiquement à une séquence d'ARN messager pour empêcher leur traduction en protéines.

Synapse: Zone fonctionnelle de transformation de l'influx nerveux entre un neurone et une cellule réceptrice. Les synapses chimiques sont de deux sortes: excitatrices lorsqu'elles amplifient le signal électrique, inhibitrices lorsqu'elles le réduisent. Une synapse chimique est composée de deux éléments fondamentaux: l'axone d'un neurone présynaptique, où se trouvent des vésicules contenant des neurostransmetteurs excitateurs (comme le glutamate) ou inhibiteurs (le GABA), et la région réceptrice d'un neurone postsynaptique. Cette région peut être une dendrite, un axone, ou bien un corps cellulaire, sur laquelle sont disposés des récepteurs spécifiques réagissant au neurotransmetteur.

TLR4 (Toll-like Receptor 4): Récepteur transmembranaire présent sur les macrophages, les adipocytes mais aussi les cellules microgliales et astrocytaires. Le TLR4 reconnait notamment les lipopolysaccharides bactériens et participe à la réponse immune innée. Son activation met en jeu deux voies de signalisation intracellulaires dont une dépendante de la protéine MyD88 (voir ci-dessous) aboutissant à l'activation du facteur de transcription NF-κB et à la production de cytokines proinflammatoires.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α , cytokine pro-inflammatoire.

Troubles du spectre autistique: Regroupent les désordres neurologiques qui étaient connus sous les noms d'autisme, de syndrome d'Asperger, de trouble envahissant du développement non spécifié et de trouble désintégratif de l'enfance.

WGCNA (Weighted correlation network analysis): Méthode d'exploration de données utilisée pour l'étude de réseaux biologiques basée sur des corrélations par paires entre variables.

Publications de référence

- 3 **Loomes R.** et al. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 56: p.466-474.
- 4 **Costa LG.** et al. (2017).Developmental Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution: Focus on Autism. *Curr* Environ Health Rep., 4: p.156-165.
- 6 **Bolton JL.** et al. (2012).Prenatal air pollution exposure induces neuroinflammation and predisposes offspring to weight gain in adulthood in a sex-specific manner. FASEB J., 26: p.4743-54.
- 7 **Ranft U.** et al. (2009).Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. Environ Res., 109: p.1004-11.
- 8 **Block ML**. et al. (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. Trends Neurosci., 32: p.506-16.
- 9 **Cheng H.** et al. (2016). Urban traffic-derived nanoparticulate matter reduces neurite outgrowth via TNFalpha in vitro. J Neuroinflammation, 13: p.19.

Revues de la littérature

- 1 Careaga M., Murai T., Bauman MD. (2017). Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. Biol Psychiatry, 81: p.391-401.
- 2 **Rossignol DA.**, Genuis SJ., Frye RE. (2014). Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. Transl Psychiatry, 4: p.e360.
- 5 **Bilbo SD.**, Block CL., Bolton JL. et al. (2017). Beyond infection Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. Exp Neurol 2017.

Liens d'intérêts



de Jeille Connaître, évaluer, protéger de Jeille Cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique Qualité des milieux

De l'apport des techniques spatiales à la compréhension des liens entre environnements et maladies

Gilles MAIGNANT I maignant@unice.fr

CNRS, UMR 1252 SESSTIM, Marseille

Mots clés : Approche spatiale, cartogramme, environnement, exposition, maladies

Comprendre la distribution spatiale des maladies, notamment les infarctus du myocarde ou les leucémies n'est pas si aisée. En effet, de très nombreux facteurs de voisinages, qu'ils soient sociodémographiques, environnementaux, d'accès aux transports etc., peuvent jouer un rôle majeur dans cette répartition. Au-delà des facteurs eux-mêmes, cette note a pour objectif de s'intéresser à deux techniques différentes permettant d'aborder cette question. La première s'intéresse à une approche guidée par les données pour comprendre l'influence du voisinage sur la distribution spatiale des infarctus du myocarde (cf. Kihal-Talantikite et al.) tandis que la deuxième questionne la significativité statistique* des clusters de maladies à l'aide de cartogrammes (cf. Kronenfeld et al.). Ces deux articles s'insèrent plus généralement dans le champ de la géographie de la santé.

Développement de méthodes spatiales s'appuyant sur des données pour évaluer l'influence du voisinage sur la distribution spatiale des infarctus du myocarde.

KIHAL-TALANTIKITE W. et al. (2017). Developing a data-driven spatial approach to assessment of neighbourhood influences on the spatial distribution of myocardial infarction. International Journal of Health Geographics, 16: p.22.

Résumé

De plus en plus d'études montrent que le voisinage (via différents facteurs) influence notre état de santé. Des caractéristiques variées tels que l'environnement socioéconomique, l'accessibilité à des aménités (centres de loisirs, bibliothèques, parcs et transports), la cohésion sociale peuvent, une fois combinées, contribuer à augmenter les inégalités de santé. L'objectif de cet article est de coupler des méthodes spatiales orientées données avec des techniques d'analyses de clusters, pour décrire la distribution spatiale du risque d'infarctus du myocarde et les caractéristiques contextuelles associées à cette distribution, dans l'aire métropolitaine de Strasbourg (AMS), représentant une superficie de 316 km², 33 municipalités et 190 IRIS*. Tous les événements d'infarctus du myocarde pour la période 2000-2007, de patients âgés de 35 à 74 ans ont été recensés et géocodés au bloc correspondant à l'adresse effective de recensement (anonymisation des données). D'un point de vue méthodologique, les données récoltées n'étaient pas disponibles à la même échelle spatiale, c'est pourquoi les auteurs ont construit un maillage spécifique (bloc) permettant de prendre en compte l'hétérogénéité des données et ceci pour trois raisons (stabilité des unités géographiques, prise en compte des contraintes de construction des unités spatiales homogénéisation contextuelles), maillage basé sur la méthode classique du plus proche voisin, avec une taille de 250 m * 250 m (maille

carrée). Un algorithme de découpage des différentes zones a été utilisé pour désagréger les données à cette échelle. Les auteurs ont considéré 27 variables regroupées en trois grands domaines contextuels (socio-économiques, accessibilité à des services, environnement psychosocial). Dans un premier temps, l'approche a consisté à estimer les distances entre les unités en attribuant un poids spécifique à chaque variable (hiérarchisation des valeurs propres (ACP*, AFC*)). L'analyse spatiale a permis d'une part, d'identifier la localisation des clusters et d'autre part d'évaluer et comprendre les rôles du voisinage dans la distribution spatiale du risque d'infarctus du myocarde. L'étude a montré que l'incidence de l'infarctus du myocarde n'est pas distribuée aléatoirement d'un point de vue spatial pour notamment deux clusters bien marqués, l'un à forte incidence au Nord de l'AMS (RR*=1.70) et un à très faible incidence, situé dans la première et deuxième périphérie de Strasbourg (RR=0.04). Ces résultats montrent que le lieu où l'incidence du risque est la plus forte est caractérisé par un contexte socioéconomique défavorable malgré le fait que les habitants aient un bon accès aux loisirs et activités récréatives.

Commentaire

Cette étude dispose d'un fort apport méthodologique qui permet de coupler des données hétérogènes à une échelle très fine et d'atténuer l'effet de MAUP* tout en préservant l'anonymisation obligatoire des données de santé. Le fait de ne pas attribuer de poids a priori aux variables contextuelles de voisinage permet d'avoir une véritable approche guidée par les données. Mais comme pour toute étude géographique ou sociologique, les résultats sont données-dépendant, c'est-à-dire que le nombre de variables et de domaines contextuels utilisés reste limité. Par exemple, les données de bruit n'ont pu être intégrées pour des questions de sensibilité politique, bien qu'existantes. De même, les données de santé ont été collectées sur la période 2000-2008 alors que la plupart des données contextuelles ne sont pas disponibles annuellement

mais pour une année particulière (2007, 2008 ou 1999 pour les données socioéconomiques). Ce gap temporel peut engendrer une variabilité dans les résultats qui en résultent. Toutefois, l'utilisation de jeux de données, associée à une approche orientée données couplée à un SIG*, permet aux décideurs politiques d'identifier et de lutter contre les inégalités spatiales de santé, en leur fournissant une vision des disparités spatiales elles mêmes. Si on peut affirmer aux décideurs que certaines de ces disparités spatiales ont un lien de nature causale avec un phénomène de santé, tel que la survenue de l'infarctus du myocarde, et lui permettre d'identifier des cibles d'actions dont on peut penser qu'elles conduiraient à une réduction des phénomènes de santé indésirables, celles-ci feraient l'objet de politiques publiques de modification positive.

Visualisation de la significativité statistique des clusters de maladies à l'aide de cartogrammes

KRONENFELD BJ. et. al. (2017). Visualizing statistical significance of disease clusters using cartograms. International Journal of Health Geographics, vol. 16: p.19.

Résumé

En épidémiologie, une longue tradition consiste à utiliser des cartes pour détecter des clusters de maladies. Mais celles-ci exagèrent souvent l'information visuelle donnée pour des zones à faible densité de population et à surface importante, ce qui peut masquer, à l'inverse, des potentiels élevés en zone urbaine (forte densité de population, faible surface). Pour y remédier les chercheurs préfèrent utiliser des cartogrammes* s'appuyant sur des cartes de densités de population homogènes. Mais la question de l'incertitude statistique reste présente. Pour y répondre les auteurs ont mis en place une méthode qui permet de déterminer visuellement la significativité statistique des clusters regroupant un ou plusieurs districts sur le cartogramme. Ils ont développé une formule qui permet d'estimer, pour un taux donné, la superficie minimale requise pour avoir une significativité statistique (spatiale) des régions choisies a priori et a posteriori selon certaines hypothèses de tests. L'enjeu est de permettre à l'utilisateur des cartes, de faire la distinction entre des clusters statistiquement significatifs et des zones qui présentent des forts taux de maladies mais ne sont pas statistiquement significatifs à cause de leur petite population. L'approche des auteurs est basée sur le fait que la variance est normalement une fonction inverse de l'effectif de la population et donc la significativité statistique est déterminée à partir de cet effectif et du taux de maladie observée sur chacun des districts. Pour appliquer leurs méthodes les auteurs ont choisi d'analyser l'incidence de la leucémie en Californie et montrent qu'il est possible de distinguer visuellement les régions statistiquement significatives des régions statistiquement non-significatives.

Commentaire

Les auteurs donnent tout d'abord une bibliographie très complète et commentent très clairement des méthodes et techniques de cartographie utilisables en géographie de la santé. Ils utilisent des statistiques d'analyse qui fournissent un test strict d'existence et de localisation de maxima ou minima locaux, tenant compte de la probabilité qu'un cluster donné

se produise n'importe où sur la carte sous l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire du nombre total de cas observé sur la période étudiée. Une mesure de la compacité est également utilisée pour atténuer les problèmes introduits, lorsque des clusters à forme irrégulière sont considérés (effet de taille et significativité). Deux méthodes sont proposées dans cet article, et les avantages et les limites de chacune sont discutés. Pour la première méthode, le nombre de cas de maladie par unité géographique est utilisé comme variable pour le cartogramme, la représentation cartographique est alors proportionnelle au nombre de cas, créant ainsi des cartes en anamorphoses souvent difficiles à lire, avec le biais que cette déformation peut provenir uniquement de zones à forte densité de population ; dans la seconde méthode, c'est la population à risque qui est la variable considérée pour produire le cartogramme, ce qui réduit alors ces surreprésentations spatiales. Les auteurs ont évalué deux scénarios (zones identifiées a priori et a posteriori). Dans le premier scénario, le nombre d'occurrences de cas de la maladie « attendu » dans la zone désignée (a priori) peut être déterminé à partir de sa population sous l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire des occurrences dans toutes les zones. Cette zone est comparée à son voisinage plutôt qu'à la carte entière afin de réduire le gap entre les régions. Dans le second scénario, les auteurs proposent une méthode permettant d'identifier les zones où les taux d'événements ou leurs significativités sont maximum (statistique de scan permettant de détecter le maximum sur une fenêtre glissante). Cette détection nécessite d'avoir recours à des outils de type simulations de Monte Carlo (nombre de fenêtres glissantes fixé au préalable). L'une des limites majeures de cette méthode est que la distribution observée est dépendante de la taille et de la forme des fenêtres glissantes, mais aussi de l'agencement spatial des centroïdes considérés. Bien qu'utilisant des valeurs statistiquement significatives pour montrer l'incertitude sur les cartes épidémiologiques, comme le font de nombreux chercheurs, il faut garder à l'esprit que, par nature, une étude exploratoire ne peut pas conduire à des conclusions aussi solides qu'une étude conçue pour être capable de valider ou infirmer un résultat préalablement obtenu dans un cadre exploratoire.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Malgré toutes les avancées scientifiques permettant de les caractériser, les inégalités de santé persistent et constituent un véritable problème de santé publique. Depuis les années 2000, les experts s'intéressent à la question du rôle de l'environnement contextuel sur la survenue de maladies. A travers deux articles, tous les deux innovants en matière d'approche spatiale et de visualisation de données de santé, les auteurs ont montré que les données de santé cartographiées peuvent être facilement mal interprétées malgré notre familiarité avec l'usage des cartes, compte tenu du fort pouvoir de suggestion d'information qu'elles contiennent. soulève Ceci des questions méthodologiques importantes (taux d'incidence, significativité statistique, représentativité, techniques de cartographie et colorimétrie, ...), qui ont un impact majeur sur la qualité de la conception des cartes à fournir à la sphère décisionnelle.

GENERAL CONCLUSION

Despite all the scientific advances that make it possible to characterize them, health inequalities persist and constitute a real public health problem. Since the 2000s, experts have been addressing the issue of the role of contextual environment on the occurrence of diseases. Through these two articles, both innovative in terms of spatial approach and visualization of health data, the authors have shown that mapped health data can be easily misinterpreted despite our familiarity with maps, given the strong power of suggestion of the information it contains. This raises important methodological issues (incidence rate, statistical significativity, representativeness, mapping and colorimetric techniques ...), which have a major impact on the quality of the conception of the maps to be provided to the decision-making sphere.

Lexique

ACP: Analyse en composantes principales (variables quantitatives).

AFC: Analyse factorielle des correspondances (variables qualitatives).

Cartogramme: représentation schématique d'informations statistiques.

IRIS: Unité statistique, ilots regroupés pour l'information statistique, plus petite unité administrative française pour

laquelle les données socioéconomiques et démographiques sont disponibles.

MAUP: Modifiable Area Unit Problem, proposé par Openshaw et Taylor en 1979 pour désigner l'influence du découpage spatial (effets d'échelle et effets de zonage) sur les résultats de traitements statistiques ou de modélisation.

RR: risque relatif: mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, estime le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre.

Significativité statistique : mesure estimée du degré pour lequel un résultat est "vrai" (au sens de "représentatif de la population").

SIG: Système d'Information Géographique, logiciel permettant de cartographier et de croiser des données à références spatiales.

Publications de référence

1 **Strak MJ.** et al. (2017). Associations between lifestyle and air pollution exposure: Potential for cofounding in large administrative data cohorts. Environmental Research, 156: p.364-73.

2 **Folino F.** et al. (2017). Associations between air pollution and ventricular arrythmias in high-risk patients (ARIA Study): a multicentre longitudinal study. Lancet Planet Health, 1: p.58-64.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Analyse de l'effet de l'exposition à la pollution de l'air par mesure des biomarqueurs de l'inflammation systémique

Marie-Cécile CHALBOT I chalbot@uab.edu

University of Alabama at Birmingham, School of Public Health, Environmental Health Sciences, Birmingham, Alabama, États-Unis

Mots clés : Biomarqueurs, inflammation systémique, ozone, particules fines, pollution de l'air

La pollution de l'air extérieur contribue de façon substantielle à la charge mondiale de morbidité et est responsable de 5.4 % des décès dans le monde (1). Suite à l'analyse des récentes études sur les relations dose-effet de la pollution de l'air et les effets nocifs sur la santé alors que les concentrations de certains polluants ont baissé, l'ANSES a, en 2017, publié des recommandations pour « poursuivre les efforts pour améliorer la qualité de l'air ambiant ». La qualité de l'air est surveillée d'après les mesures des polluants réglementés PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, SO₂ et O₃ qui ont un impact le plus important sur la santé publique et l'environnement. Les valeurs de SO₂, suite aux mesures de réduction des teneurs en soufre des fuels et carburants utilisés dans l'industrie ou le trafic routier, ont largement diminué. Les valeurs des autres polluants ont diminué mais ont atteint un plateau et restent problématiques pour la santé. Les polluants réglementés agissent principalement sur le système respiratoire et cardiovasculaire à court et long terme. L'ozone est associé à une augmentation de la mortalité pendant les épisodes de pollution photochimique. Les particules fines, quand elles atteignent les poumons entraînent avec elles les polluants qui lui sont associés (hydrocarbures aromatique polycycliques, sulfates, nitrate et noir de charbon). Ces polluants agissent en diminuant la fonction respiratoire, et par leurs propriétés irritantes, oxydantes et inflammatoires, produiraient une inflammation systémique chronique et des dommages au système endothélium ce qui favoriserait les cardiopathies. accidents vasculaires cérébraux et affections respiratoires. Un mécanisme expliquant l'inflammation systémique, peut avoir lieu après une inflammation pulmonaire qui active les leucocytes puis induit la libération de médiateurs de l'inflammation dans le sang. De nombreuses études concernent les mesures de biomarqueurs d'effet (inflammation systémique, fonction endothéliale) qui permettent d'expliquer le mécanisme d'action des différents polluants gazeux, mais aussi des différents composants des particules fines. Les articles analysés étudient l'impact de l'exposition à la pollution de l'air sur les biomarqueurs de l'inflammation systémique et les effets à court terme de l'exposition aux polluants qui montrent l'effet immédiat de la pollution sur l'organisme.

Association entre les variations de la qualité de l'air et les biomarqueurs de l'inflammation systémique pendant les Jeux Olympiques 2014 de la Jeunesse de Nanjing

LI H. et al. (2017). Association between air quality changes and biomarkers of systemic inflammation during the 2014 Nanjing Youth Olympics: a quasi-experimental study. Am J Epidem., 185 (12): p.1290-1296.

Résumé

La surveillance biologique des expositions aux polluants de l'environnement permet de vérifier que l'effet sur la santé est réduit du fait de mesures mises en place pour améliorer la qualité de l'air. L'objectif de cette étude est de suivre les niveaux de certains biomarqueurs d'effet en fonction de la variation de la qualité de l'air pendant la période des Jeux Olympiques 2014 à Nanjing. Trente médecins non-fumeurs habitant dans un périmètre de 5 km autour d'un centre médical ont été enrôlés dans cette étude. Les polluants réglementés (PM_{2,5}, NO₂, SO₂, CO, O₃) ont été mesurés sur un site unique situé aussi à 5 km du centre médical, éloigné des

sites industriels et du trafic routier et qui représente un niveau de pollution minime. Les biomarqueurs de l'inflammation systémique (CD40, TNF-α, CRP, MCP-1, ICAM-1, P-sélectine, VCAM-1, IL-1β) ont été mesurés dans le sang lors de cinq visites médicales espacées d'au moins deux semaines avant, pendant et après la période olympique. L'effet de la variation des polluants sur différents intervalles de temps (de 0-7 jours et de 0-6 h, 7-12 h, 25-48 h, 49-72 heures) avant les mesures de biomarqueurs, ainsi que les conditions météorologiques, a été analysé. Le rapport des moyennes géographiques (RMG) des valeurs de biomarqueurs a été estimé après une diminution de 1 mg/m³ de CO ou de 10 μg/m³ pour les autres polluants. D'une manière générale les niveaux de pollution ont diminué pendant la période olympique et ont augmenté de nouveau ensuite, sauf pour CO qui reste à un niveau stable et NO2 sujet à une faible augmentation. Pour les PM25, les concentrations ne remontent que légèrement. De manière statistiquement significatives, on observe une diminution de CD40L (0,45, IC95%=0,25; 0,81) et d'IL-1β (0,24, IC95%=0,06; 0,93) quand la période olympique commence et une augmentation de CRP (2,22, IC95%=1,20; 4,09) et de VCAM-1 (1,29, IC95%=1,05; 1,60) après la période olympique. D'autre part les polluants PM_{2,5} et O₃ sont associés de façon significative avec les biomarqueurs CD40L et les molécules d'adhérence P-sélectine, IL-1 β , ICAM-1 et VCAM-1 (p<0.05). Les auteurs concluent qu'une diminution de la pollution entraine une diminution des biomarqueurs de l'inflammation systémique.

Commentaire

Globalement, cette étude montre qu'une diminution des niveaux de polluants après intervention des pouvoirs publics entraine une diminution de marqueurs d'inflammation systémique, CD40L et II-1β, indiquant un lien entre inflammation et santé vasculaire. Cette étude montre également que la CRP est un biomarqueur important de l'inflammation systémique et favorise également l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence VCAM-1 et ICAM-1. Ces deux molécules jouent un rôle dans l'artériosclérose car favorise l'adhérence des monocytes à l'endothélium vasculaire. Ces résultats confirment l'importance de ces biomarqueurs pour comprendre le mécanisme d'action des polluants. Ils sont d'ailleurs de plus en plus surveillés dans les études de cohorte. Un autre point marquant dans cette étude est la diminution des biomarqueurs due principalement aux variations de PM_{2,5} et d'O₃. L'exposition aux particules fines est un facteur de risque de l'athérosclérose bien connu dont la CRP mesurée dans ce cas, est l'un des biomarqueurs. Leur réduction est donc essentielle pour protéger la population de maladies cardiovasculaires et va dans le sens d'un effort à poursuivre pour diminuer la pollution par les particules. Parce qu'O₃ agit sur l'inflammation systémique par l'intermédiaire de d'espèces oxydantes réactives, cette étude souligne l'importance du rôle de l'inflammation systémique dans l'apparition de maladies respiratoires. D'autre part, la diminution de la pollution puis son augmentation est essentiellement visible pour les concentrations en SO₂ et O₃. La réduction du trafic qui émet NO_{x,} un des précurseurs de l'O₃, entraine une diminution des réactions photochimiques responsables de la formation de l'O₃. La fraction de NO₂ produite après l'oxydation de NO par O₃ aurait dû diminuer également, or les concentrations en NO2 augmentent légèrement du début à la fin de l'étude. Les limites de ces études sont que les variations de polluants reflètent les émissions non locales ou secondaires après leur formation durant le transport sur longue distance. Les concentrations en PM_{2,5} après les jeux augmentent lentement et les variations de sCD40L, MCP-1 et IL-1β qui découlent ne sont pas associées de façon statistiquement significative, ce qui ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas de lien. La concentration en PM_{2,5} est très forte, même pendant les Jeux (37,3 μg/m³) comparé aux réglementations européennes pour lesquelles la moyenne journalière ne doit pas dépasser 15 $\mu g/m^3$. Il est donc intéressant d'étudier ces fluctuations de biomarqueurs pour des niveaux moins élevés, ce qui est décrit dans l'étude analysée ci-après Des surveillances sur un temps plus long permettraient de réduire les erreurs provenant de l'apparition des effets biologiques qui ne sont pas immédiats.

Exposition à court terme à la pollution de l'air et les biomarqueurs de l'inflammation systémique

LI W. et al. (2017). Short-term exposure to ambient air pollution and biomarkers of systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 37 (9): p. 1793-1800.

Résumé

L'effet à court terme de l'exposition à la pollution ambiante est étudié pour évaluer les réponses physiologiques responsables de l'aggravation de réponses inflammatoires chez des adultes sains et d'identifier les mécanismes qui ont lieu tôt, suite à une exposition aux polluants dans l'air. La « Framingham Heart Study » est une étude épidémiologique commencée en 1948 ayant pour but d'identifier les facteurs de risques de développer une maladie cardiovasculaire et regroupe plusieurs cohortes. Les enfants des participants de la cohorte originale et ceux de la troisième génération ont été inclus dans cette étude. Les prélèvements de sang ont eu lieu pendant deux périodes d'échantillonnages pour les deux cohortes, pour un total de 3996 participants, dont 6 à 10 % présentent des maladies cardiovasculaires et du diabète. Les associations entre les moyennes mesurées de 1 à 7 jours avant la prise de sang des PM_{2,5}, NC (Noir de charbon), des ions sulfate (SO_4^{2-}) , oxydes d'azote (NO_x) et Ozone (O_3) ont été calculées pour chaque biomarqueur (TNF-α, TNFR2, fibrinogènes, CRP et IL-6). Les polluants NOx et O3 ont été mesurés sur un site central à Boston, en faisant la moyenne des données issues de plusieurs sites de la région de Boston. Les mesures de SO₄²⁻ dans les particules au lieu de SO₂ palie les incertitudes liées à la transformation rapides SO₂ en SO₄²dans l'air. Les associations trouvées ont ensuite été ajustées en fonction des conditions médicales des participants, de la prise de médicaments contre la tension et de la saison. Les moyennes des PM_{2,5} et des sulfates de 3 à 7 jours sont positivement associées avec les concentrations en CRP. Une augmentation de 5 μg/m³ de PM_{2.5} et de 2 μg/m³ SO₄²⁻ correspond respectivement à une augmentation de 4,2 % (IC95%=0,8; 7,6) et de 2,9% (IC95%=-0,3; 6,3) de CRP. NO_x est associé à une augmentation d'IL-6; NC, SO₄²⁻ et O₃ sont associés à une augmentation de TNFR2. NC, SO₄²⁻ et NO_x sont associés à une diminution de fibrinogènes et SO₄²⁻ à une diminution de TNF- α . D'autre part on observe des associations plus fortes entre PM_{2,5}, NC et SO₄²⁻ et TNFR2 parmi les participants plus âgés (> 53.6 ans), et entre PM (quand les moyennes mobiles à un plus grand nombre de jours sont considérées), NC et NO_x et CRP pour les participants diabétiques. Les associations entre polluants et TNFR2 sont également plus fortes pour les participants souffrant de maladies cardiovasculaires.

Commentaire

Dans cet article les associations entre les niveaux de polluants et les biomarqueurs sont également étudiées. Contrairement à l'étude précédente, les niveaux de $PM_{2,5}$ sont très bas (9,7 $\mu g/m^3$) et inférieurs à la valeur standard des États-Unis (12 $\mu g/m^3$). Cette étude permet alors de mettre en évidence que l'effet cardiovasculaire de la pollution de l'air est surtout dû aux particules. Cette étude présente quelques particularités dans les polluants étudiés. NO_x et non NO_2 ont été mesurés, les ions sulfates associés aux $PM_{2,5}$ sont mesurés car ils sont formés par réactions photochimiques à partir des oxydes de

sulfure gazeux qui se partitionnent ensuite dans les particules. Les sulfates sont un des constituants des PM_{2,5} et sont hautement corrélés à la masse des PM_{2,5} (82% dans cette étude). Les sulfates agissent de façon indirecte sur l'inflammation systémique par la libération des constituants hydrosolubles qui induisent un stress oxydant et une inflammation dans les poumons. Les polluants primaires contribuant à la partie ultrafine des PM_{2.5} ont un effet direct (NC mesuré ici) sur l'inflammation systémique car ils sont plus hydrophobes et agissent par déposition dans les poumons et translocation dans la circulation. Le choix des biomarqueurs est donc judicieux pour séparer les effets biologiques des composés secondaires constituant les particules fines des effets des composés primaires directement émis par les sources car les particules n'ont pas les mêmes effets biologiques selon leur nature et leur origine. Cependant, des réponses non consistantes sur l'effet de SO_4^{2-} sur l'inflammation ont été observées. Par exemple, une association positive entre les ions sulfate et CD40L, mais négative avec CRP ou TNF-α ont été rapportées dans des études précédentes. Le fibrinogène est un marqueur de la phase tardive de l'inflammation et des résultats mitigés sont donc obtenus, car l'effet de la pollution sur 7 jours a été mesuré. Ce biomarqueur est donc à mesurer lors d'études longitudinales qui sont plus longues dans le temps et lier l'inflammation tardive et l'apparition de biomarqueurs d'effet. Cette étude a également la particularité d'inclure des participants ayant des maladies cardiovasculaires. Une relation entre l'inflammation chronique et l'état du système endothélial peut donc être trouvée car ces participants sont plus réactifs au stimulus inflammatoire provoqué par l'exposition à la pollution de l'air. Des études complémentaires sur les biomarqueurs de dommages de l'endothélium pour une cohorte constituée de patients souffrant de maladies cardiovasculaires en fonction de la pollution de l'air sont à envisager. Elles pourraient aider à élucider l'effet de la pollution de l'air sur le système endothélial. Un fait nouveau dans cette étude est que l'exposition aux NO_2 et O_3 dont les taux sont assez élevés dans cette étude, pourrait avoir un effet synergique sur l'inflammation dans les poumons et sur l'inflammation systémique. Cet effet serait également important à étudier dans d'autres études.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les biomarqueurs de l'inflammation systémique sont des biomarqueurs innovants pour expliquer le mécanisme d'action de la pollution de l'air. Les particules, mélange de polluants primaires et secondaires, peuvent agir de façon directe ou indirecte sur l'inflammation systémique et la thrombose qui sont impliqués dans la formation de l'athérosclérose. L'ozone induit également un stress oxydatif dans les poumons qui agit sur l'inflammation systémique. Dans la première étude, les polluants étudiés possèdent un impact important sur la santé publique et sont mesurés continuellement et chaque jour par les pouvoirs publics et les associations de la qualité de l'air.

Elle montre des associations avec les biomarqueurs de la phase aiguë et tardive de l'inflammation. La deuxième étude porte sur certains composés gazeux de la pollution de l'air et les constituants primaires ou secondaire des particules fines. Elle a montré des associations plus fortes entre l'augmentation des biomarqueurs de l'inflammation à un jour donné et les concentrations mobiles de polluants mesurées sur 5 jours d'exposition. Les expositions sont donc estimées jusqu'à 7 jours d'exposition pour étudier les effets à court terme car la formation des biomarqueurs de l'inflammation peut prendre plusieurs jours après l'exposition à un stimulus inflammatoire. Ces différents polluants étudiés ont un effet avéré sur les biomarqueurs de la phase aiguë de l'inflammation même pour des concentrations faibles. Il reste encore des disparités dans l'organisation d'étude, puisqu'on observe des différences dans le choix des cytokines, et des polluants observés. Elles montrent aussi que l'ozone a un impact important sur l'inflammatoire systémique.

GENERAL CONCLUSION

Biomarkers of systemic inflammation are innovative biomarkers to explain the mechanism of action of air pollution. Particles, a mixture of primary and secondary pollutants, can act directly or indirectly on systemic inflammation and thrombosis that are involved in the formation of atherosclerosis. Ozone also induces oxidative stress in the lungs that affects systemic inflammation.

In the first study, the pollutants studied have a significant impact on public health and are measured continuously and daily by public authorities and air quality associations. It shows associations with biomarkers of the acute and late phase of inflammation. The second study focuses on some gaseous compounds of air pollution and primary or secondary constituents of fine particles. It showed stronger associations between the increase in biomarkers of inflammation at a given day and the mobile concentrations of pollutants measured over 5 days of exposure. Exposures are therefore estimated up to 7 days of exposure to study short-term effects as formation of biomarkers of inflammation may take several days after exposure to an inflammatory stimulus.

These different pollutants studied have a proven effect on the biomarkers of the acute phase of inflammation even at low concentrations. There are still disparities in the study organization, as there are differences in the choice of cytokines and the pollutants observed. They also show that ozone has a significant impact on systemic inflammation

Lexique

Moyennes mobiles de PM₂.₅: moyennes journalières calculées de façon continue sur une période de temps lissées.

(sCD40L) CD40 Ligand soluble: Ligand de la CD40 (protéine de la famille des récepteurs du TNF), biomarqueur de l'activation des plaquettes impliquées dans la coagulation et l'inflammation.

(CRP) C Réactive Protéine: Protéine de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisée par le foie dès la 6ème heure après stimulus inflammatoire.

Fibrinogène: Protéine de la phase tardive de l'inflammation, protéine de la coagulation.

(IL-6): interleukine-6: cytokine pro-inflammatoire.

(IL-1 β) interleukin-1 β : cytokine pro-inflammatoire qui est médiateur de la fièvre.

(ICAM-1) Molécules d'adhésion intercellulaires : protéines transmembranaires de la famille des immunoglobulines. Stimulées par les cytokines lors d'une inflammation, leurs concentrations dans les leucocytes et les cellules endothéliales augmentent.

(NOx) oxydes d'azote : mélange de NO et NO₂.

MCP-1: chimiokine.

P-sélectine: protéine qui fonctionne comme une molécule d'adhésion cellulaire. Elle est exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes activées durant l'inflammation.

 $(\mathsf{TNF-}\alpha)$ facteur de nécrose tumorale : marqueur d'activation endothéliale produit principalement par les macrophages est un médiateur clé de la réponse inflammatoire.

(TNFR2) Récepteur du TNF: protéine trouvée dans les cellules du système immunitaire, endothéliales et neurologiques.

(VCAM-1) molécules d'adhésion vasculaire: ensemble des immunoglobulines transmembranaires exprimées par les cellules endothéliales activées et favorisant l'adhérence cellules-monocytes.

Publications de référence

- 1 World Health Organization. Burden of disease from Ambient Air Pollution for 2012. Geneva 2014. http://www.who.int/gho/phe/outdoor_air_oollution/burden_text/en/
- 2 **Michaudel C.** et al. (2015). Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury. Am J Clin Exp Immunol., 5(1): p.33-40.
- 3 **Liu L.** et al. (2017). The acute effects of fine particulate matter constituents on blood inflammation and coagulation. Env Sci Technol., 51(14): p.8128-37.
- 4 **Delfino RJ.** et al. (2010). Associations of primary and secondary organic aerosols with airway and systemic inflammation in and elderly panel cohort. Epidem., 21(6): p.892-902.

Revues de la littérature

Patel CG. et al. (2017). Opportunities and challenges for environmental exposure assessment in Population-based studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0459.

Desai G. et al. (2017). Biomarkers used in studying air pollution exposure during pregnancy and perinatal outcomes: a review. Biomarkers, 22(6): p.489-501.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Niveaux de plomb sanguin de différentes populations d'enfants vivant en Chine, au Népal et au Cameroun et facteurs de risque associés

Muriel MAZZUCA I muriel.mazzuca@univ-lille2.fr

Université de Lille, Droit et Santé, IMPECS - IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, Lille

Mots clés : Enfants, facteurs de risque, niveaux de plomb sanguin

Le plomb est un élément toxique répandu dans l'environnement à partir de sources naturelles ou anthropiques. Il n'a aucune propriété vis-à-vis du corps humain ou impliqué dans une fonction physiologique, et pourant il est retrouvé dans tous les systèmes biologiques. Chez l'Homme, il est absorbé principalement par inhalation ou ingestion. Cet élément est omniprésent dans tous les compartiments de l'environnement comme l'air, l'eau et le sol mais il peut encore, dans certaines parties du monde où il n'y a pas de réglementation le concernant, entrer dans la composition d'objets courant du quotidien comme la peinture, la porcelaine, les ustensiles de cuisines, ... En France, comme dans les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique du Nord, les teneurs en plomb ont progressivement diminuées dans l'environnement grâce aux mesures de réduction des expositions comme l'interdiction d'inclure du plomb dans l'essence, les tuyaux d'acheminement d'eau et la peinture. Ces mesures de réduction ont été accompagnées d'une surveillance des denrées alimentaires, des eaux de distribution et le contrôle des émissions industrielles. Néanmoins, il peut persister de faibles niveaux de plomb dans l'environnement, susceptibles d'exposer la population et d'engendrer des effets néfastes sur la santé des enfants et des adultes. Le plomb induit des effets sans seuil à faibles doses connus pour engendrer des troubles neurologiques, hématopoïétiques, digestifs, urinaires et cardiovasculaires. Les troubles neurologiques peuvent être irréversibles chez les enfants, qui sont une population cible vis-à-vis de cet élément, ainsi que les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. En Europe et aux Etats-Unis, les niveaux de plomb sanguin des populations infantiles ont sensiblement baissé notamment grâce à la mise en place des interdictions précédemment citées. L'observation de ces diminutions a enclin les pouvoirs publics a abaisser leur seuil d'intervention : l'Allemagne l'a fixé à 35 µg/L en 2009 (1) et le CDC* à 50 µg/L (2). En France, le HCSP* a redéfini le seuil définissant le saturnisme infantile* chez l'enfant de moins de 18 ans à partir d'une plombémie* de 50 µg/L au lieu de 100 μg/L (3). Cependant, l'exposition au plomb reste encore importante dans plusieurs pays en développement et demeure inquiétante notamment en ce qui concerne la population infantile.

Ainsi, l'article de Gao et al. cible les niveaux de plomb sanguin d'une population d'enfants âgés de 3 à 6 ans en Chine, et celui de Dhimal et al. est centré sur une population d'enfants âgés de 6 à 36 mois au Népal, et enfin l'article de Monebenimp et al. concerne une population d'enfants âgés de 1 à 6 ans au Cameroun.

Niveaux de plomb sanguin et facteurs de risque chez les enfants d'âge préscolaire dans une zone polluée par le plomb à Taizhou, Chine

GAO 2. et al. (2017). Blood Lead Levels and Risk Factors among Preschool Children in a Lead Polluted Area in Taizhou, China. Biomed Res Int., article ID 4934198.

Résumé

Taizhou, ville côtière de la province du Zhejiang en Chine, a connu une expansion importante liée à la fusion du plomb, la

production et le recyclage de batteries et de déchets électroniques, la transformation de métaux et la production de produits chimiques. La population est ainsi potentiellement exposée au plomb émis par l'ensemble de ces activités industrielles. Aussi, même si les niveaux d'imprégnation au plomb de la population infantile en Chine sont en diminution, les auteurs ont souhaité analyser les niveaux de plomb sanguin d'enfants âgés de 3 à 6 ans dans la ville de Taizhou et identifier les principaux facteurs de risque liés aux niveaux les plus élevés d'imprégnation au plomb. Ainsi, d'avril à novembre 2013, 2018 enfants âgés de 3 à 6 ans ont été sélectionnés par une méthode d'échantillonnage

statistique stratifiée sur les deux districts de la ville : Fengjiang et Pengjie. Un prélèvement sanguin a été réalisé sur chaque enfant et un questionnaire a été soumis aux familles pour recueillir des données concernant : l'âge, le sexe, la croissance de l'enfant, le niveau d'éducation et la profession des parents, le logement de la famille et la provenance d'eau potable.

L'âge moyen des 2018 enfants était de 59 mois [20 - 96 mois] avec 53,9% de garçons. La moyenne géométrique et la médiane des plombémies des enfants étaient 48,9 μ g/L et de 46,0 μ g/L (resp.) avec 43,9 % de plombémies supérieures à 50 μ g/L et 8,8 % supérieures à 100 μ g/L.

Une première analyse sur les principales caractéristiques des enfants en fonction de leur plombémie a montré que : les garçons, les parents de faible niveau scolaire, le faible revenu annuel des ménages et les professions des parents en lien avec le plomb étaient associés à des niveaux de plomb élevés et seraient alors des facteurs de risque aggravants. A ces facteurs s'ajoutent ceux concernant la vie des ménages comme l'utilisation de vaisselle décorée, le non lavage des mains avant de manger, le fait de résider à des étages proches du niveau du sol, la proximité d'une usine ainsi que le fait d'embrasser sa mère portant du maquillage. L'identification de ces facteurs de risque est confirmée par l'analyse multivariée par régression logistique. Les auteurs soulignent qu'il est surprenant de ne pas retrouver le type d'eau potable utilisée et le tabagisme passif parmi les facteurs de risque.

Commentaire

La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation des enfants est très élevée (48,9 µg/L). Pour comparaison, elle est de 14,9 µg/L déterminée sur un échantillon de 3831 enfants, âgés de 6 mois à 6 ans, recrutés dans des hôpitaux en France pour réaliser une enquête transversale en 2008-2009 (4). Seuls 0,09 % de ces enfants avaient des plombémies supérieures à 100 µg/L et supérieures à 50 µg/L pour 1,5 % d'enfants, contre 43,9 % et 8,8 % dans la ville de Taizhou, même si les tranches d'âge des enfants sélectionnés ne sont pas tout à fait identiques.

Cette étude regroupe un grand nombre de participant ce qui lui confère une puissance élevée concernant les résultats. Les facteurs de risque associés à une plombémie élevée des enfants sont conformes à ceux précédemment retrouvés dans différents pays : le fait d'être un garçon, la profession des parents en lien avec le plomb, le niveau social des familles et le fait de ne pas se laver les mains avant de manger. En outre, d'autres facteurs plus spécifiques à la culture chinoise sont mis en exergue comme le maquillage qui semble être transféré de la mère à l'enfant. En effet, en Chine, certains maquillages sont susceptibles de contenir du plomb, soit pour ses propriétés d'agent de blanchiment pour la peau sous la forme de sulfate de plomb, soit pour obtenir une couleur rouge dans les sticks à lèvre. Enfin, la décoration de la vaisselle et/ou la composition de la vaisselle elle-même semble être également une source de contamination.

Cette étude peut servir d'appui auprès des pouvoirs publics pour mettre en œuvre des campagnes de prévention qui pourraient être axées sur le lavage des mains des enfants, notamment pour ceux vivant à proximité d'un site pouvant émettre du plomb dans l'environnement. Elle pourrait également inciter à la mise en place d'une surveillance et/ou d'une réglementation sur la composition de la vaisselle et des cosmétiques.

En conclusion, même si, comme la France, la Chine n'utilise plus d'essence au plomb depuis 2000, les niveaux de plomb imprégiant les enfants demeurent largement plus élevés que ceux mesurés en France. Les familles auraient, par ailleurs, pu être interrogées sur le nombre de personnes vivant au foyer, les instruments utilisés pour faire le ménage (serpillère vs balai), la provenance de l'alimentation vis-à-vis des productions locales de fruits et légumes, qui restent des facteurs de risque également connus. Des investigations seraient à mener auprès d'enfants présentant des plombémies supérieures à 50 µg/L mais les auteurs ne mentionnent pas la mise en place de ce suivi. Comme en France, des enquêtes à leur domicile pourraient être conduites afin notamment de réaliser des prélèvements de sol, de poussières et d'eau afin d'identifier les facteurs de risque pour chaque enfant, ce qui permettrait de mener des actions ciblées pour réduire les expositions au plomb.

Niveaux de plomb sanguin chez les enfants âgés de 6 à 36 mois dans la vallée de Katmandou, au Népal : étude transversale sur les facteurs de risque associés

DHIMAL M. et al. (2017). High blood levels of lead in children aged 6-36 months in Kathmandu Valley, Nepal: A cross-sectional study of associated factors. PLoS ONE, 12(6).

Résumé

Le Népal est un pays où l'utilisation du plomb comme antidétonant a été interdite en 2000. Néanmoins, le plomb reste présent dans bon nombre d'objet de la vie courante comme les céramiques, le cristal, l'électronique, les batteries, les câbles, les tuyaux et les peintures. La présence de plomb a engendré une contamination des différents compartiments de l'environnement comme l'air, l'eau et le sol. Le principal risque d'exposition au plomb demeure la peinture puisque 71 % des peintures vendues au Népal contiennent des concentrations élevées en plomb. Ce fait entraine une inquiétude concernant l'imprégnation au plomb de la population, aussi, l'objet de cette étude est d'évaluer les niveaux de plomb sanguin d'enfants vivant en zone urbaine dans la vallée de Katmandou, capitale du Népal, et d'identifier les facteurs de risque associés aux niveaux de plomb élevés chez ces enfants. Ainsi, 312 enfants âgés de 6 à 36 mois ont été recrutés dans les services ambulatoires des trois plus grands hôpitaux de Katmandou sans lien avec une pathologie liée au plomb. La taille de l'échantillon a été préalablement calculée selon des critères fixés : écart type, puissance, taux de non-réponse pour obtenir des résultats représentatifs. Un échantillon de sang a été prélevé pour chaque enfant et un questionnaire basé sur celui de l'UNICEF (5) a été posé aux parents. Ce questionnaire avait préalablement été testé sur une population pilote non intégrée à cette l'étude. La population d'enfants étudiée était constituée de 56,7 % de garçons. La médiane des niveaux de plomb sanguin était de 58 μg/L, et 64,3 % de cette population présentaient des niveaux de plomb dans le sang supérieur à 50 μg/L.

L'analyse univariée indiquait que la majorité des enfants (68,8 %) dont la plombémie dépassait 50 μ g/L, dépendaient de castes socialement défavorisées. L'appartenance ethnique était significativement associée à la plombémie des enfants (p = 0,001). Parmi les enfants ayant un niveau de plomb dans le sang supérieur à 50 μ g/L, 81,1 % étaient entourés de

peintures avec plomb dans leur logement (murs, fenêtres ou portes) et un quart de ces enfants jouaient à l'extérieur de leur maison. L'analyse multivariée a montré que les facteurs de risque associés aux niveaux de plomb sanguin élevés étaient : l'appartenance à une caste ou un groupe ethnique défavorisé, les enfants qui dorment et/ou jouent dans une pièce contenant de la peinture émaillée ou de la poussière. De plus, les enfants ayant un niveau de plomb sanguin supérieur à 50 µg/L semblaient présenter un retard dans leur développement (âge de marcher et de se tenir debout plus élevé) bien qu'aucun test de posture n'ait pu être effectué.

Commentaire

Cette étude n'étant basée que sur une faible population d'enfants vivant en zone urbaine de Katmandou, ses résultats ne peuvent être représentatifs de l'ensemble de la population infantile de la capitale et encore moins du Népal. Néanmoins les résultats de cette étude nous montrent, comme ceux de la précédente étude, qu'il existe encore des populations d'enfants dans le monde présentant des plombémies très élevées même si l'utilisation du plomb dans l'essence a été interdite. La présence de plomb dans les peintures semblerait être, selon les auteurs, un des premiers facteurs liés à ces plombémies élevées mais les conditions de vie et d'hygiène des familles ne sont pas à négliger. Les liens établis entre des plombémies élevées et le fait de jouer en présence de poussières et de saletés seraient à confirmer avec un diagnostic visuel ou des prélèvements aux domiciles des enfants. La proximité d'usines ou de sites contaminés n'a pas fait l'objet de question et aucune enquête n'a été réalisée sur l'alimentation des enfants (durée d'allaitement, provenance de l'eau) ainsi que sur le comportement des enfants (pica*, fréquence accrue du port des objets à la bouche, propreté des mains). Enfin, les liens évoqués entre les plombémies et le développement neurologique des enfants ne peuvent être considérés comme très fiables étant donné qu'ils n'ont pas été relevés par des professionnels de santé.

Si ces résultats sont comparés à ceux obtenus au niveau européen et international, ils se révèlent être 2 voire 3 fois plus élevés. En effet, en Allemagne, la moyenne géométrique des plombémies chez des enfants âgés de 3 à 14 ans en 2003-2006 était de 16,3 μg/L (6), en Suède, chez des enfants âgés de 8 à 12 ans, entre 1995 et 2007, de 13,15 μg/L (7), en Belgique, chez des enfants âgés de 2,5 à 6 ans, en 2016, de 16,6 µg/L (8) et une étude récente (9) réalisée auprès de populations d'enfants de Croatie, République Tchèque, Pologne, Slovaquie, Slovénie et Suisse indique que les moyennes géométrique des plombémies d'enfants ne dépassent pas les 20 μg/L (13.4 - 19.4 μg/L) soit moins de la moitié de la médiane des plombémies mesurées dans cette étude. De même, au Canada en 2009-2010 (10) et aux Etats-Unis entre 2007 et 2010 (11), les moyennes géométriques de groupes d'enfants âgés de 1 à 5 ans étaient respectivement de 13,0 $\mu g/L$ et 15,0 $\mu g/L$. Force est alors de constater que même si, au Népal, l'essence ne contient plus de plomb, il persiste néanmoins une forte présence de plomb dans l'environnement des enfants susceptibles de les intoxiquer à forte dose. Des facteurs propres aux habitudes de vie et aux réglementations du pays sont responsables des plombémies élevées chez les enfants. Ainsi, les résultats de cette étude soulignent l'importance de mettre en place des restrictions concernant les concentrations de plomb dans les objets du quotidien et de l'habitat, et de protéger et d'informer les

populations sur les risques de saturnisme en particulier les populations les plus défavorisées vivant dans des habitats insalubres où le plomb est présent et accessible.

Niveaux de plomb sanguin chez les enfants de Yaoundé au Cameroun

MONEBENIMP F. et al. (2017). Blood Lead Levels among Children in Yaoundé Cameroon. Front. Public Health, 5 : p. 163.

Résumé

Au Cameroun, l'essence au plomb ainsi que certains additifs dans les peintures ont été interdits en 2004. Cependant, outre la contamination des sols, il persiste des activités industrielles qui sont susceptibles d'émettre du plomb dans l'environnement comme le recyclage des batteries. De plus, il est encore possible d'acheter des peintures contenant du plomb en magasin. Jusqu'à présent, les niveaux de plomb sanguin ont été très peu évalués dans ce pays. Cette étude est une première approche pour tenter de les déterminer chez une population d'enfants âgés de 1 à 6 ans à Yaoundé dans la capitale du Cameroun.

Ainsi, 147 enfants de différents quartiers de Yaoundé ont été recrutés à l'aide des chefs traditionnels des quartiers et des mairies. Un test sur sang veineux a été réalisé sur chacun des enfants. Des bénévoles ont soumis un questionnaire aux personnes accompagnant les enfants pour évaluer les sources potentielles d'exposition au plomb et d'autres facteurs de risque potentiels.

La population d'enfants étudiée était constituée de 77,6 % de filles. La moyenne géométrique des niveaux de plomb chez les enfants était de 80 µg/L. Deux enfants (1,4 %) ont présenté des niveaux inférieurs à 32 µg/L (limite de détection), 88 % ont dépassé 50 µg/L et 32 % sont supérieurs à 100 µg/L. Les variables prises en compte dans le questionnaire sont l'âge des enfants, l'ancienneté de la maison, la distance par rapport à la route, la durée de l'allaitement maternel, le poids de l'enfant, la présence d'un sol nu, de peinture détériorée à l'intérieur du logement, l'utilisation d'ustensiles artisanaux de cuisine en aluminium, le niveau d'étude des parents et leur consommation de tabac.

Les résultats de l'analyse univariée indiquent que les plombémies élevées sont statistiquement liées à l'ancienneté de la maison et à l'allaitement maternel prolongé. Cependant, compte tenu de l'importance des données manquantes, les auteurs indiquent que les résultats de l'analyse multivariée ne peuvent être examinés.

Cette étude montre également que 100 % des familles utilisent des ustensiles de cuisine artisanaux en aluminium et qu'il persiste des concentrations élevées en plomb dans les peintures encore commercialisées. Elle révèle également que les femmes enceintes consomment fréquemment un « remède » présumé contre les nausées matinales à base d'argile pouvant contenir de fortes concentrations en plomb.

Commentaire

Cette étude donne une première information à la communauté scientifique sur les niveaux de plomb sanguin de la population infantile de la capitale du Cameroun, même si elle ne peut être représentative du fait de son faible effectif. Les niveaux de plomb observés sont très élevés, avec 88 %

supérieur à 50 μg/L (et 32 % supérieur à 100 μg/L), alors que l'essence au plomb a été interdite. En France, en 2008-2009, seul 0,09 % des enfants âgées de 6 mois à 6 ans présentait une plombémie supérieure à 100 μg/L (4). Cependant, compte tenu de la sélection non aléatoire de la population recrutée pour l'étude et de la disparité de répartition entre les filles et les garçons qui en découle, il existe un biais de sélection important. De plus, le grand nombre de données manquantes engendre à nouveau de nombreux biais et des résultats peu robustes qui sont à interpréter avec nuance. A cela vient s'ajouter l'absence de questions sur le statut social des parents et la provenance de l'alimentation et de l'eau qui auraient permis de couvrir davantage de facteurs de risque connus. Enfin, la formation des personnes interrogeant les familles pourrait permettre de limiter les données manguantes.

Néanmoins, cette étude nous indique que 100 % des familles de l'échantillon de la population étudiée utilisent des ustensiles de cuisine artisanaux en aluminium. Elle nous sensibilise aussi sur l'exposition potentielle au plomb des enfants in utero suite à la consommation d'argile susceptibles de contenir des concentrations élevées en plomb par les femmes enceintes.

Cette étude reste donc une première approche sur le degré d'imprégnation des enfants en bas âge au Cameroun. Compte tenu des niveaux très élevés relevés, elle devrait pousser la communauté scientifique à mettre en place de nouvelles investigations pour mieux décrire les niveaux de plomb de la population et identifier les sources de plomb pouvant être à l'origine de plombémies élevées chez les enfants. Cette étude devrait également sensibiliser les pouvoirs publics sur la mise en place de mesures de réduction des concentrations de plomb dans les objets et denrées du quotidien.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Même si les trois articles présentés ne sont pas menés sur des populations d'enfants de mêmes tranches d'âge, ils présentent des niveaux de plomb dans le sang très élevés et 3 à 4 fois supérieurs à ceux retrouvées en France, en Europe et aux Etats-Unis même si des mesures de réduction du plomb dans l'environnement, comme l'interdiction du plomb dans l'essence au plomb ont été mises en œuvre dans ces pays.

En France, les plombémies des populations infantiles ont nettement chuté grâce à la mise en place de plusieurs mesures comme l'arrêt de l'utilisation du plomb dans l'essence et à d'autres actions comme la surveillance des traitements des eaux de distribution, l'arrêt de l'utilisation de tuyaux et de soudure au plomb pour l'acheminement de l'eau, l'amélioration et la surveillance de la qualité de l'alimentation, la réglementation de la présence de plomb dans les peintures, le contrôle des émissions industrielles et certaines politiques sociales. De même, cette chute des niveaux de plomb dans le sang a également été constatée en Europe et aux Etats Unis (4, 6-7, 11-13).

En France, toutes ces mesures ont permis d'atteindre des niveaux inférieurs à 20 µg/L pour la population infantile avec une prévalence de moins de 5 % pour des niveaux supérieurs à 50 µg/L. La communauté scientifique insiste sur le fait que des efforts locaux et adaptés à chaque culture doivent être mis en place pour réussir à diminuer de façon très significative les plombémies des enfants (4). Pour réduire les expositions au plomb, des mesures similaires peuvent être proposées à plusieurs niveaux comme une surveillance, une réglementation ou une restriction d'usage du plomb sur l'eau, et ses tuyaux d'acheminement, l'alimentation, les peintures, les jouets, les émissions industrielles et de recyclage, les sols et les poussières (logement, école, airs de jeux, potagers) mais aussi l'utilisation de produits plus spécifiques comme les remèdes ou cosmétiques traditionnels et la vaisselle... A cela peuvent s'ajouter des mesures de surveillance et/ou de dépistage du saturnisme notamment auprès des populations socialement défavorisées, vivant dans des logements anciens, la sensibilisation des personnels de santé, sans oublier la mise en place de conseils d'hygiène concernant le lavage des mains et des aliments, le tabagisme passif, etc... Des questionnaires standardisés, adaptés à la culture de chaque pays, concernant la recherche de facteurs de risque en lien avec le plomb pourraient également être établis sur les conclusions obtenues par les scientifiques. En effet, certains facteurs sont maintenant bien identifiés et devraient être systématiquement recherchés lors de la mise en place d'enquêtes sur l'exposition au plomb. Compte tenu des effets néfastes sur la santé, les niveaux recueillis dans les 3 pays présentés indiquent des états préoccupants et suggèrent l'entreprise d'actions d'investigations à plus grandes échelles sur l'ensemble de ces territoires.

GENERAL CONCLUSION

European countries and United States have succeeded in significantly lowering blood lead levels (BLL) in their populations. Nevertheless, very high BLL remain in developing countries despite the elimination of lead in gasoline. These high BLL are still worrying, especially for the infant population.

The first article reports on children's BLL aged 3 to 6 in China, the second on children's BLL aged 6-36 months in Nepal, and the third on children's BLL aged 1 to 6 years in Cameroon. After presenting the BLL's mean of these populations, the authors sought to identify the risk factors associated with high levels of blood lead. The results of these studies highlight the importance of strategic decisions to reduce environmental contamination by lead and develop awareness-raising measures to reduce lead exposure to children and thus to break down the cycle of poverty associated with lead poisoning.

Lexique

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centre américain pour le Contrôle et la Prévention des Maladies).

Direction Générale de la Santé: Circulaire DGS/2004/185 relative à la surveillance nationale du saturnisme chez l'enfant mineur. 1-12, 21-4-2004.

HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique.

Pica: trouble du comportement alimentaire qui touche principalement les femmes et les enfants, et se caractérise par l'ingestion d'objets ou de substances non comestibles comme la craie, le charbon, le savon, le métal, le sable.

Plombémie: Taux de plomb dans le sang mesuré sur sang veineux exprimé en $\mu g/L$ de sang total. Cette mesure du taux de plomb dans le sang permet d'évaluer les niveaux d'imprégnation d'un individu au plomb.

Saturnisme infantile: Maladie à déclaration obligatoire, définie par une plombémie supérieure ou égale à 50 μ g/L.

Publications de référence

Schulz C. et al. (2009). Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). Int J Hyg Environ Health, 12(6): p.637-647.

CDC Centers for Disease Control Response to Advisory Committee on childhood leadpoisoning prevention recommendations in "Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention". Atlanta, GA: US: CDC: 2012.

Haut conseil de la santé publique (HCSP) Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ; Collection avis et rapport - 101 pp www.hcsp.fr - juin 2014 - Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D, 3113-7 du Code de la santé publique [JORF n°0137 du 16 juin 2015].

Etchevers A. et al. (2014). Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. Int J Hyg Environ Health., 217 (4-5): p.528-37.

UNICEF. (1999). IMCI Household Survey Questionnaire± 12 Key Family Practices.

Becker K. et al. (2008). German Environmental Survey for Children 2003/2006 - GerES IV - Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin: Federal Environment Agency.

Stromberg U. et al. (2008). Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: the declining trend continues in the petrol-lead-free period 1995-2007. Environ. Res., 107: p.332-335.

Fierens S. et al. (2016). Human biomonitoring of heavy metals in the vicinity of non-ferrous metal plants in Ath, Belgium Archives of Public Health, 74: p.42.

Hruba F. et al. (2012). Blood, cadmium, mercury, and lead in children: an international comparison of cities in six European countries, and China, Ecuador, and Morocco. Environ. Int., 41: p.29-34.

Levallois P. et al. (2013). The impact of drinking water, indoor dust and paint on blood lead levels of children aged 1-5 years in Montreal (Quebec, Canada). J Expo Sci Environ Epidemiol., 24: p.185-91.

CDC Centers for Disease Control. et al. (2013).Blood lead levels in children aged 1-5 years - United States, 1999-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 62: p.245-8.

Recio-Vega R. et al. (2012). Surveillance of elevated blood lead levels in children in Torreon, Coahuila, Mexico, 1998–2010. Int J Hyg Environ Health, 215: p.507-13.

Kennedy BS. et al. (2014). Declines in Elevated Blood Lead Levels Among Children, 1997–2011. Am J Prev Med., 46(3): p.259-64.

Revues de la littérature

Olympio KP., Gonçalves CG., Salles FJ. et al. (2017). What are the blood lead levels of children living in Latin America and the Caribbean? Environ Int., 101: p.46-58.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt



de Zeille Connaître, évaluer, protéger de Zeille cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique Risques sanitaires et société

La multi-exposition des salariés aux cancérogènes en 2010

Isabelle CASTELLAN I incastellan@yahoo.fr

Ingénieriste en Hygiène et Sécurité au travail, Poissy

Mots clés : Cancérogènes, indicateurs, multi-exposition, salariés

Les cancers demeurent la première cause de mortalité en France depuis 2008, devant les pathologies cardiovasculaires. C'est la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme. C'est la raison pour laquelle, il faut poursuivre la mise en place des mesures de prévention adaptées au niveau national et sur les lieux de travail, en associant tous les acteurs concernés : les pouvoirs publics, les entreprises, les chercheurs, les partenaires sociaux et les travailleurs.

Les cancers ont pour origine une multiplicité de facteurs. En milieu professionnel, certains facteurs de risques de cancers sont identifiés, comme par exemple l'amiante, les poussières de bois, les rayonnements ionisants, etc. D'autres facteurs notamment individuels peuvent également influencer la survenue de cancers, tels que les facteurs liés au mode de vie ou des facteurs génétiques. L'intérêt de cet article consiste à montrer que les facteurs de risques professionnels susceptibles d'augmenter les risques de cancer sont souvent étudiés séparément les uns des autres, alors que les expositions aux agents cancérogènes* sont multiples. Les travailleurs sont exposés simultanément sur leurs lieux de travail, à de nombreux agents chimiques, biologiques et/ou physiques, ainsi qu'à des contraintes psychosociales et organisationnelles. La multiplicité et la concomitance des expositions peuvent favoriser la survenue de pathologies et accentuer la pénibilité au travail. L'objectif de l'étude de N. Fréry et al. est, d'une part d'améliorer la connaissance de la multi-exposition professionnelle à des nuisances et/ou contraintes professionnelles susceptibles de produire un même effet sanitaire, en particulier sur l'exposition aux cancérogènes et d'autre part d'estimer le pourcentage de salariés exposés à de multiples cancérogènes afin d'identifier des groupes à risques au sein de la population française salariée en 2010 et d'apporter des améliorations à la démarche de prévention des risques liés aux cancérogènes.

Exposition des salariés à de multiples nuisances cancérogènes en 2010

Fréry N. et al. (2017). Bulletin Epidémiologie Hebdomadaire, 13 : p.242-9.

Résumé

Les travailleurs sont exposés sur leurs lieux de travail à de nombreux agents chimiques, biologiques et/ou physiques, qu'à des contraintes psychosociales organisationnelles. Ces multi-expositions professionnelles peuvent être à l'origine de pathologies et accentuer la pénibilité au travail. L'étude proposée par l'auteur concerne les expositions multiples aux nuisances cancérogènes. L'objectif de l'étude était d'une part, d'estimer le pourcentage des salariés exposés à de multiples cancérogènes et d'autre part, d'identifier des groupes à risque afin améliorer les actions de prévention, telles que la suppression des agents cancérogènes ou procéder à leur substitution, la mise en place d'un suivi médical, des protections collectives, etc. L'exposition multiple aux agents cancérogènes de la population salariée française a été estimée à partir des données de l'enquête Surveillance MEdicale des salariés aux Risques professionnels (SUMER)*. Elle a été conduite en 2009-2010 auprès d'un échantillon de 47 983 salariés, suivis par la médecine du travail de différents régimes de la Sécurité sociale, et représentatifs de près de 90% des salariés.

Un questionnaire a été rempli par le médecin du travail lors de l'entretien en face à face avec le salarié afin de recenser, au cours de la dernière semaine travaillée, l'exposition, sur le poste de travail ou dans l'environnement immédiat, à 89

agents chimiques (les plus dangereux pour la santé et les plus courants dont les cancérogènes), à des nuisances physiques (dont l'exposition à des rayonnements ionisants), à des contraintes organisationnelles (dont le travail de nuit) et à des risques psychosociaux. Trois types de cancérogènes ont été sélectionnés, à savoir : 24 agents chimiques avérés ou probables, classés par le CIRC en « groupe 1 » ou « groupe 2 : 2A »*, les rayonnements ionisants et le travail de nuit chez les femmes. Le pourcentage de salariés exposés à un ensemble particulier de nuisance a été obtenu par le cumul d'indices binaires d'exposition, définis pour chaque nuisance cancérogène professionnelle au poste de travail (présence/absence). Les indicateurs qui ont été employés n'intègrent pas l'utilisation des protections individuelles et/ou collectives. Chaque indicateur a été calculé pour l'ensemble de la population et par sexe. L'indicteur est décrit en fonction des catégories socioprofessionnelles, des classes d'âge, des secteurs d'activités et des familles professionnelles. Les résultats de cette étude ont montré qu'en 2010, en France, 12% des salariés soit environ 2,6 millions (dont 600 000 femmes) ont été exposés à au moins une nuisance cancérogène tous types confondus (cancérogènes chimiques. rayonnements ionisants ou travail de nuit pour les femmes); parmi eux, 757 000 (soit 30% des exposés) présentaient au moins une double exposition. Les hommes qui ont été exposés à un moins un cancérogène (chimique ou non) appartenaient principalement aux secteurs d'activités suivants : le BTP, la maintenance, la réparation, les métaux et le transport. Les nuisances les plus fréquentes et la multiexposition chez les hommes étaient essentiellement dues aux cancérogènes d'origine chimique (94,5%). Seuls 6,8% l'étaient aux rayonnements ionisants et 1,3% étaient exposés à ces deux nuisances. Les femmes qui ont été exposées au moins à un cancérogène (chimique ou non) appartenaient principalement aux secteurs d'activités suivants : la santé, la coiffure, l'industrie du process et la recherche. Les nuisances les plus fréquentes et la multi-exposition chez les femmes étaient de nature plus variée : 47% étaient exposées à des agents chimiques, 21 % à des rayonnements ionisants et 41% au travail de nuit. Les co-expositions étaient rares (4,9% aux agents chimiques et rayonnements ionisants, et 2,5% aux agents chimiques et au travail de nuit).

Ces résultats complètent la connaissance de l'exposition et de la multi-exposition des salariés aux cancérogènes. Malgré les difficultés à étudier la multi-exposition et la concomitance des expositions, il faut continuer à améliorer les connaissances sur les cancers liés aux expositions professionnelles.

Commentaire

Cette étude est centrée sur plusieurs facteurs cancérogènes professionnels importants: les agents chimiques, les rayonnements et le travail de nuit chez les femmes. Elle a montré que l'exposition et la multi-exposition des salariés à ces nuisances cancérogènes (chimiques ou non) étaient relativement fréquentes en France en 2010. L'originalité du projet Multi-Expo a été de quantifier l'exposition des salariés à un ensemble de cancérogènes et d'étudier l'exposition à un ensemble de nuisances ayant un effet sanitaire commun, ici le cancer. Parmi les salariés les plus exposés, on trouve les professionnels de la maintenance et les ouvriers qualifiés de la réparation automobile. Chez les femmes, les coiffeuses, les esthéticiennes et les professionnelles de santé. Le travail présenté a montré qu'il existe des difficultés à étudier la coexposition (c'est-à-dire l'exposition à au moins deux cancérogènes) et la concomitance d'exposition aux agents cancérogènes surtout quand il faut analyser la relation entre une exposition particulière, au plus près d'une situation de travail et ses effets sur la santé. Cependant, l'estimation de l'exposition des salariés a été sous-évaluée (prise en compte de la seule dernière semaine travaillée) et surévaluée parce que les classes des agents cancérogènes étaient trop larges.

En France, il y a une sous-reconnaissance des cancers en maladie professionnelle (2) du fait, notamment, de la traçabilité souvent médiocre des expositions, du délai, toujours long, entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie. Face à ce constat, un troisième Plan Cancer a été élaboré avec l'ensemble des acteurs concernés (autorités sanitaires, communautés scientifiques, organismes de prévention, etc.) afin d'améliorer la connaissance des situations à risques dans les milieux de travail et de renforcer la protection et le suivi des travailleurs exposés aux agents cancérogènes, entre autres. En milieu professionnel, les entreprises doivent mettre en place des mesures de prévention, en respectant les principes généraux (mentionnés à l'article L.4121-2 du Code du travail), notamment l'évaluation des risques d'exposition aux cancérogènes et, en fonction des résultats de l'évaluation, des mesures de prévention collectives et individuelles adaptées.

En Europe, plusieurs systèmes existent pour recueillir l'exposition aux cancérogènes des travailleurs (3) tels que les données de métrologie utilisées pour la construction de matrices emplois-exposition et des systèmes d'information estimant l'exposition en milieu professionnel. Cependant, ces dispositifs n'abordent l'exposition aux cancérogènes que

d'une manière séparée, sur un cancérogène particulier ou sur un ensemble d'une même famille chimique. La multiexposition reste encore peu étudiée.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats de l'étude complètent la connaissance de l'exposition et la multi-exposition des salariés aux cancérogènes s'avère relativement fréquente. Ils mettent en exergue certains secteurs d'activités et familles professionnelles où existent des proportions élevées de personnes exposées, très différenciées entre les hommes et les femmes. En 2009-2010, environ 2,6 millions de salariés soit 12% parmi lesquels 2 millions d'homme (17%) et 600 000 femmes (5,9%) ont été exposés à leur poste de travail à au moins une nuisance cancérogène (chimique ou non), et environ 757 000 salariés présentaient une exposition à au moins deux cancérogènes (5,7% chez les hommes et 0,9% chez les femmes). Les principaux cancérogènes étaient les émissions de moteurs diesel, les huiles minérales entières, les poussières de bois et la silice cristalline. Chez les femmes, les cancérogènes les plus fréquents étaient le travail de nuit, les rayonnements ionisants, le formaldéhyde et les médicaments cytostatiques. Les salariés concernés étaient des hommes ouvriers du bâtiment et des travaux publics, de la maintenance, du travail des métaux, des transports et de la réparation automobile ainsi que des femmes professionnelles de santé (infirmières, sagesfemmes et aides-soignantes), des coiffeuses, des esthéticiennes et du personnel des industries du process. Ces résultats montrent qu'il faut poursuivre l'amélioration des connaissances sur les cancers liés aux expositions professionnelles (multi-exposition et concomitances des expositions), en développant par exemple des outils pour la surveillance et l'alerte des cancers par secteur d'activité ou profession, par le suivi de cohortes ou par la définition des indicateurs tels que la morbidité ou la mortalité par secteur d'activité ou profession. La stratégie de prévention du risque cancérogène doit être fondée sur une obligation d'identification et d'évaluation du risque, de la mise en place d'une démarche de substitution en cas d'impossibilité technique, la mise en œuvre des mesures de préventions collectives (travail en système clos, captage à la source, etc.) et individuelles (suivi médical, utilisation des équipements de protection individuelle, formation, etc.)

GENERAL CONCLUSION

The results of the study complete the knowledge of the exposure and the multi-exposure of the employees in the carcinogenic turns out relatively frequent. They highlight some activity sectors and professional families in which high proportions of exposed people exist, very differentiated between men and women. In 2009-2010, some 2,6 millions employees representing 12% within 2 million men (17 %) and 600 000 women (5,9 %) were exposed at their workstation to at least one carcinogenic nuisance (chemical or not) and about 757 000 employees presented an exposure to at least two carcinogenic ones (5,7 % within the men and 0,9 % within the women). The main carcinogens were diesel engines' emissions, whole mineral oil, wooden dusts and crystalline silica. For the women, the most frequent carcinogens were night work, ionizing radiations, formaldehyde and cytostatic medicines. The concerned employees were men in construction and public works, maintenance, work of metals, transport and car repairs and women of health professions (nurses, midwives and nurse's aides), hairdressers, beauticians and staff of the industries of the process. These results show that it is necessary to continue the improvement of the knowledge on cancers connected to the professional exposures (multi-exposure and concomitances of the exposures), by developing for example, tools for the surveillance and the alert of cancers by business sector or profession, by the follow-up of troops or by the definition of indicators such as the morbidity or the mortality by business sector or profession. The strategy of prevention of the carcinogenic risk must be based on an obligation of identification and evaluation of the risk, the implementation of a substitution approach and, in case of technical impossibility, the implementation of the collective prevention measures (work in closed system, harnessing to the source, and so on) and individual (followed medical, use of personal protective equipments, training, and so on).

Lexique

Cancérogène: Agent capable de provoquer le cancer, d'augmenter la fréquence des cancers dans une population exposée, de favoriser une survenue plus précoce des tumeurs cancérogènes dans une population.

CIRC ou Centre international de recherche sur le cancer (Lyon) a été crée en 1965 par une résolution de l'Assemblée

Mondiale de la Santé de l'OMS. Des commissions d'experts internationaux ont défini une classification qui n'a pas de caractère réglementaire, pour les agents chimiques, biologiques et physiques en :

<u>Groupe 1</u>: agent ou mélange cancérogène pour l'homme. <u>Groupe 2A</u>: agent ou mélange probablement cancérogène pour l'homme.

<u>Groupe 2B</u> : agent ou mélange qui peut etre un cancérogène pour l'homme.

<u>Groupe 3</u>: agent ou mélange ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme.

<u>Groupe 4</u>: agent ou mélange qui est probablement noncancérogène pour l'homme.

SUMER: Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels: il s'agit d'une enquête transversale qui fournit une évaluation des expositions professionnelles des salariés, de la durée de ces expositions et des protections collectives ou individuelles éventuellement mises en place. Elle permet de dresser une cartographie des expositions des salariés aux principaux risques professionnels en France. Les données sont recueillies par le médecin du travail lors de la visite médicale avec les salariés.

Publications de référence

1 Direction de l'animation de la recherché, des études et des statistiques. L'Enquête surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) 2010 — Présentation détaillée.

Paris: Dares; 2010. 3 p. http://travail emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_detaillee_de_Sumer_2010.pdf.

- 2 Institut national du cancer. Cancers professionnels. État des connaissances. Collections Fiches repère. Boulogne-Billancourt : INCa; 2012. 8 p. http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-professionnels.
- 3 European Agency for Safety and Health at Work. Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods.

European Risk Observatory Report. Bilbao: EASHW; 2014. 162 p. https://osha.europa.eu/fr/tools-andpublications/ publications/reports/report-soar-work-relatedcancer

4 Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques. Redressement des données de l'enquête Sumer 2010. Paris : Dares ; 2011 35 p. http://travail-emploi.gouv.fr/

IMG/pdf/Methodologie_de_redressement_des_donnees_ Sumer 2010.pdf.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

La prévention des risques professionnels lors des projets de changement dans le travail: Quelle est la place du CHSCT? Quelle expertise peut-il apporter?

Isabelle CASTELLAN I incastellan@yahoo.fr

Ingénieriste en Hygiène et Sécurité au Travail, Poissy

Mots clés : CHSCT, changement professionnel, expertise, prévention des risques

Une véritable démarche de prévention cherche à développer des stratégies d'anticipation et de décision dans le projet global de l'entreprise, en vue d'éliminer et/ou de réduire les risques connus et ceux qui pourraient apparaitre. Pour ce faire, l'employeur est tenu d'appliquer et d'intégrer dans sa politique les principes généraux de prévention et de les inclure dans tous les projets de changement au sein de l'entreprise. A cet effet, l'un des acteurs impliqués dans cette démarche est le CHSCT qui doit être consulté le plus en amont possible, en cas de décision d'aménagement important modifiant les conditions d'hygiène et de sécurité ou les conditions de travail, ainsi que toute transformation importante des postes de travail, d'un changement de produit, modification de l'outillage ou l'organisation de travail, etc. et pour participer au développement de la prévention primaire dans le cadre des projets de changement.

Aujourd'hui, suite à l'application des dispositions de l'ordonnance n°2017-1386 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise et favorisant l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales, sont désormais concernés soit le Comité social et économique (CSE), soit une Commission santé, sécurité et condition de travail, soit les représentants de proximité, en fonction de l'organisation mise en place dans les entreprises. Ces nouvelles instances représentatives du personnel seront mises en place progressivement et entreront en vigueur au 1^{er} janvier 2020 dans toutes les entreprises d'au moins 11 salariés. Le CHSCT, le DP et le CE vont disparaître et fusionner dans une instance unique : Le Comité social et économique (CSE). Les dispositions du Code du travail relatives au CHSCT demeurent applicables, en attendant sa mise en place.

L'intérêt de l'article de Ponge et al. est d'identifier des leviers d'actions du CHSCT en matière de prévention primaire afin de développer sa capacité à agir en tant qu'acteur de la prévention, lors de la mise en place des projets de changement. Enfin cet article a pour objectif de décrire le rôle que peut prendre l'intervention d'un expert agréé par le ministère du travail.

L'enjeu de la prévention primaire lors des projets de changement : quelle place pour le CHSCT ? Quels apports de « l'expertise » ?

PONGE L. et al. (2017). Activités-14-1.

Résumé

La démarche de prévention des risques professionnels doit être envisagée et construite comme un processus dynamique et itératif, en faisant participer activement tous les acteurs de l'entreprise. Cette démarche doit être traduite dans la politique de prévention au-delà des réglementaires. L'employeur est le principal ateur concerné car il doit assurer la sécurité et préserver la santé mentale et physique de ses salariés. Pour ce faire, il doit travailler avec d'autres acteurs, tels que l'encadrement, le service des ressources humaines, le responsable de prévention, les représentants du personnel (les membres du CHSCT ou les délégués du personnel), les salariés, etc... Il doit aussi s'appuyer sur l'analyse et l'évaluation des risques formalisés dans le document unique (DU) car cet outil permet d'ajuster

d'une manière permanente la prévention des risques et les actions qui en découlent.

La prévention des risques doit donc être intégrée le plus en amont possible dans les projets de changement ou de modifications importantes parce que ces changements modifient souvent l'organisation du travail, la répartition des tâches, les marges de manœuvre des salariés, les horaires, le sens du travail, l'état de santé des salariés et surtout les situations de travail des salariés. Lors des projets de changement, l'employeur se doit de consulter le CHSCT car parmi ses missions, il doit donner un avis sur les projets d'aménagement importants modifiant les conditions d'hygiène et de sécurité ou les conditions de travail, ainsi que sur les projets d'introduction des nouvelles technologies. Le CHSCT est présidé par l'employeur ou son représentant. Il est composé d'une délégation du personnel ayant voix délibérative et de personnes qualifiées assistant aux réunions avec voix consultative. Le secrétariat du CHSCT est assuré par un de ses membres représentant du personnel. Il se réunit au moins une fois par trimestre.

Pour exercer ses fonctions, il dispose d'un crédit légal d'heures mensuelles, ainsi que du droit à une formation spécifique.

Les auteurs de l'article indiquent que les membres du CHSCT ont des difficultés pour effectuer un travail d'analyse en ce qui concerne les projets de changement car ils sont souvent consultés après la conception du projet, ont des heures de délégation limitées, ne connaissent pas le futur travail des salariés concernés, entre autres. Pour mener à bien ses missions, le CHSCT peut faire appel à un expert agréé. Ils soulignent également que le CHSCT doit développer une capacité à construire sa propre action lors de la mise en place de la prévention primaire dans le cadre des projets de changement. Les auteurs proposent d'analyser un cas d'étude visant un projet de changement organisationnel dans une banque, dans le cadre d'une expertise du CHSCT.

Ces derniers ont fait appel à un expert externe car le projet était trop complexe (nombre de personnes concernées, l'ampleur du changement organisationnel, la difficulté à se projeter dans le travail futur, etc.) Pour répondre à la demande du CHSCT, la démarche d'expertise a combiné un ensemble de méthodes : des entretiens individuels, des observations de l'activité, des animations de groupes de salariés (groupes métiers sans participation de la hiérarchie) et l'élaboration des propositions de prévention de manière collective. Un retour d'expérience de la phase pilote a été effectué à partir de visites et d'entretiens de quelques agences. Les résultats de l'intervention ont concerné :

- d'une part, l'activité future des salariés. L'introduction de la prise en charge partagée de l'accueil générait un phénomène d'intensification du travail pour les métiers de la vente, le projet était mal vécu par les salariés (anxiété, stress, etc.), conception du mobilier inadaptée (emplacement de l'écran, postures de travail, etc.;
- et, d'autre part, le CHSCT. Une évolution des mentalités a été constaté par rapport à la manière d'appréhender le projet, en mettant en avant une démarche de prévention primaire et en devenant un acteur capable de proposer à l'employeur des actions adaptées en matière de prévention des risques professionnels. Les échanges en CHSCT ont permis d'obtenir des engagements de la direction par rapport aux moyens prévus et de parler des difficultés rencontrées par les salariés. Ces résultats ont montré qu'il faut développer la capacité à agir des membres du CHSCT afin d'obtenir une meilleure prise en compte de la prévention primaire lors de projets de changement. Il faut intégrer le CHSCT dès la phase de conception et l'impliquer dans la démarche projet afin qu'il puisse comprendre les enjeux et devenir force de proposition sur les questions organisationnelles et les conditions de réalisation des situations de travail dans une approche globale.

Commentaire

La démarche utilisée dans l'intervention était basée sur deux approches projets, la première concernait l'étude des situations d'accueil existantes (différents types d'agence) et la seconde traitait d'une analyse de la situation de travail cible (agence test). La démarche d'expertise a combiné un ensemble de méthodes : des entretiens individuels, des observations de l'activité, des animations de groupes de salariés (groupes métiers sans participation de la hiérarchie) et l'élaboration des propositions de prévention de manière collective. Un retour d'expérience de la phase pilote a été

effectué à partir de visites et d'entretiens de quelques agences. Les résultats de l'intervention ont concerné d'une part, l'activité future des salariés : L'introduction de la prise en charge partagée de l'accueil générait un phénomène d'intensification du travail pour les métiers de la vente, le projet était mal vécu par les salariés (anxiété, stress, etc.), conception du mobilier inadaptée (emplacement de l'écran, postures de travail, etc. Et d'autre part, le CHSCT : Il a été constaté une évolution des mentalités concernant la manière d'appréhender le projet, en mettant en avant une démarche de prévention primaire et en devenant un acteur capable de proposer à l'employeur des actions adaptées en matière de prévention des risques professionnels. Les échanges en CHSCT ont permis d'obtenir des engagements de la direction par rapport aux moyens prévus et de parler des difficultés rencontrées par les salariés.

Ces résultats ont montré qu'il faut développer la capacité à agir des membres du CHSCT afin d'obtenir une meilleure prise en compte de la prévention primaire lors des projets de changement. Il faut intégrer le CHSCT dès la phase de conception et l'impliquer dans la démarche projet afin qu'il puisse comprendre les enjeux et devenir force de proposition sur les questions organisationnelles et les conditions de réalisation des situations de travail dans une approche globale. La participation et l'implication du CHSCT dans les projets de changement doivent aller au-delà des exigences réglementaires.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La démarche de prévention des risques professionnels doit être envisagée et construite comme un processus dynamique et itératif, en faisant participer activement tous les acteurs de l'entreprise. Elle doit être traduite dans la politique de prévention au-delà des exigences réglementaires. L'un des acteurs impliqués dans cette démarche est le CHSCT qui doit être consulté le plus en amont possible lors d'un projet de changement de manière à pouvoir être force de proposition et contribuer au développement de la prévention primaire tout au long du projet. Le CHSCT en tant qu'acteur de la prévention doit analyser les situations de travail futur dans une approche globale et proposer à l'employeur des mesures qui respectent les principes généraux de prévention. Pour ce faire, il doit analyser les situations de travail réel, en tenant compte de l'avis des salariés concernés par le futur projet car ils connaissent le travail et peuvent apporter des améliorations pertinentes. Aujourd'hui l'application des dispositions de l'ordonnance n°2017-1386 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise favorise l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales. Le CHSCT, le DP et le CE vont disparaître et fusionner dans une instance unique : Le Comité social et économique (CSE). Les dispositions du Code du travail relatives au CHSCT demeurent applicables, en attendant sa mise en place. Enfin, pour être efficace la démarche de prévention primaire lors d'un projet de changement doit faire partie des objectifs stratégiques et être impulsée dans les axes de développement de l'entreprise avec la participation et l'implication de tous les acteurs concernés.

Lexique

CHSCT pour Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail est une assemblée qui siège dans tout établissement de 50 salariés. Composé d'une délégation du personnel, le CHSCT dispose d'un certain nombre de moyens pour mener à bien sa mission (information, recours à un expert...).

-Niveaux de prévention :

<u>La prévention primaire</u>: c'est l'ensemble des mesures qui visent à réduire les risques à la source, notamment en agissant sur les déterminants environnementaux et organisationnels de l'activité de travail.

<u>La prévention secondaire</u>: c'est l'ensemble des dispositifs visant à fournir aux individus les moyens de faire face aux dangers, notamment à travers des actions de formation et d'information des salariés pour leur permettre de se protéger et de réguler les risques.

<u>La prévention tertiaire</u> : c'est la prise en charge des salariés atteints et aux actions de maintien dans l'emploi.

GENERAL CONCLUSION

The approach of professional risk prevention must be envisaged and built as a dynamic and iterative process, by making, actively, all the actors of the company participate. It must be translated in the prevention policy beyond the statutory requirements. One of the actors implied in this approach is the CHSCT which must be most upstream consulted as possible during a project of change so as to be able to be strength of proposal and contribute to the development of the primary prevention throughout the project. The CHSCT as an actor of the prevention has to analyze the situations of future work in a global approach and propose to the employer the measures which respect the general principles of prevention. To do it, he has to analyze the situations of real work, by taking into account the opinion of the employees concerned by the future project because they know the work and can bring relevant improvements.

Today the application of the capacities of the prescription n°2017-1386 relative to the new organization of the social and economic dialog in the company favors the exercise and the valuation of the labor-union responsibilities. The CHSCT, the DP and the CE are going to disappear and to merge into a unique authority: the social and economic Committee (CSE). The capacities of the Labor code relative to the CHSCT remain applicable, while waiting for its implementation.

Finally, to be effective the approach of primary prevention during a project of change, has to be a member of strategic objectives and to be impulsed in the axes of development of the company with the participation and the implication of all the concerned actors.

Prévention des risques professionnels : ce sont des dispositions visant à préserver la santé et la sécurité des salariés, améliorer les conditions de travail et tendre au bienêtre au travail. Il s'agit d'une obligation réglementaire que l'employeur doit mettre en œuvre et dont les principes généraux sont inscrits dans le Code du travail.

Principes généraux de prévention: neuf grands principes sont identifés (L.4121-2 du Code du travail) pour mettre en place une démarche de prévention:

- -Supprimer le danger ou l'exposition au danger.
- -Évaluer les risques,
- -Combattre les risques à la source,
- -Adapter le travail à l'Homme
- -Tenir compte de l'évolution de la technique
- -Remplacer ce qui est dangereux par ce qui l'est moins
- -Planifier la prévention en intégrant technique, organisation et conditions de travail, relations sociales et environnement.
- -Donner la priorité aux mesures de protection collective et n'utiliser les équipements de protection individuelle qu'en complément des protections collectives si elles se révèlent insuffisantes.

-Donner les instructions appropriées aux salariés, c'est former et informer les salariés afin qu'ils connaissent les risques et les mesures de prévention.

Publications de référence

- 1 **Clot Y**. (2010). Le travail à cœur. Entretien NVO, 16 juillet 2010 et **Clot Y**. (2010). Le travail à cœur, pour en finir avec les risques psychosociaux. Paris : La Découverte.
- 2 **Grosjean JC**. et al. (2000). Ergonomie et prévention en conception des situations de travail. In Cahiers de notes

- documentaires, Hygiène et sécurité du travail, 179. ND 2127.INRS.
- 3 Daniellou F. (1998). Participation, représentation, décisions dans l'intervention ergonomique. InV. Pilnière, & O. Lhospital (Eds.), Actes des Journées de Bordeaux sur la Pratique de l'Ergonomie (pp. 3-16). Bordeaux : Éditions du LESC.

Liens d'intérêts

🔀 Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt



Connaître, évaluer, protéger

ulletin -cientifique

Édition scientifique • Bulletin de veille n° 34 • Septembre 2018 Notes d'actualité scientifique

Conditions de travail et santé

Santé mentale au travail et substances psychoactives : de l'approche statistique à l'étude par groupes professionnels

Olivier CRASSET I Olivier.crasset@univ-nantes.fr

Université de Nantes, Cens (UMR 6025), Nantes

Mots clés: Risques psychosociaux, santé mentale, substances psychoactives, travail

La santé mentale au travail est devenue ces dernières années l'objet de préoccupations de la part des sciences humaines. Plus éprouvant, plus intense, le travail est aussi devenu plus instable et le risque du chômage reste très présent. Ce contexte explique une fragilité accrue de la population en emploi, dont les membres recourent plus fréquemment à des substances psychoactives. Les articles sélectionnés s'intéressent à la question sous deux aspects différents. L'article de Malard et al. cherche à cerner quels ont été les effets de la crise économique de 2008 sur certains indicateurs de la santé mentale dans la population active à partir d'une enquête statistique. Il identifie certains groupes où la consommation de produits psychoactifs révèle une vulnérabilité. L'article de Loriol, quant à lui, se penche sur le rôle des substances psychoactives au travail et sur la régulation de leur consommation au sein des collectifs de travail, à partir de l'étude de différents groupes professionnels.

Evolution des comportements et indicateurs de santé mentale entre 2006 et 2010 dans la population au travail en France

Malard L. et al. (2017). Revue d'épidémiologie et de santé publique, 65 : p.309-320.

Résumé

La crise économique de 2008 a provoqué un ralentissement de l'économie dont l'aspect le plus visible est l'augmentation du taux de chômage qui est passé en France de 7,3% en 2008 à 9,3% en 2010. Mais au cours de cette période, la crise a également affecté la population en emploi qui a vécu une dégradation de ses conditions de travail se traduisant notamment par des problèmes de santé mentale.

Les auteurs cherchent à quantifier ce phénomène par une approche statistique en mobilisant les données de l'enquête SIP 2010*. Celle-ci s'intéresse aux liens réciproques entre santé et travail, en retraçant les parcours professionnels et de santé. 5600 individus en emploi ont été interrogés à deux reprises et leur santé mentale a été mesurée sur la base d'indicateurs portant sur le tabagisme, la consommation d'alcool, le sommeil, la consommation de psychotropes* et leur santé telle qu'ils la perçoivent. Les nombreuses variables disponibles dans l'enquête ont permis d'affiner les résultats en distinguant plusieurs sous-groupes de population au travail affectés de manière différente.

Les résultats indiquent que la consommation de psychotropes est restée stable entre 2006 et 2010. Ce constat est renforcé par le fait que la prévalence des pathologies mentales déclarées n'a pas évolué durant la période envisagée. Ces observations plutôt rassurantes sont pourtant nuancées par d'autres tendances. Ainsi, la consommation d'alcool à risque a augmenté chez les femmes employées et membres des professions intermédiaires alors que les hommes connaissent plus de problèmes de sommeil. Les deux genres sont également concernés par une augmentation du tabagisme, du manque de sommeil et de la mauvaise santé perçue. Ces évolutions touchent plus particulièrement les plus jeunes et les personnes en contrat permanent.

La comparaison de la population en emploi avec la population générale montre certaines tendances similaires, ce qui limite la portée des résultats. Les auteurs invitent donc à la prudence, particulièrement concernant le rôle causal de la crise. Mais leur analyse révèle que certains sous-groupes doivent être l'objet d'une attention soutenue dans les politiques de prévention.

Commentaire

La richesse de l'enquête SIP et la robustesse de l'étude statistique conduite par les auteurs confèrent une grande fiabilité aux résultats, même si ceux-ci peuvent paraître faibles au premier abord. En effet, l'hypothèse de départ qui établit un lien causal entre la crise de 2008 et une éventuelle dégradation de la santé mentale dans la population au travail n'est pas vérifiée. Mais les résultats peuvent être situés dans une perspective plus large portant sur l'évolution générale des conditions de travail en France, marquée par la précarisation des emplois, l'intensification du travail et l'individualisation des carrières. Les jeunes étant particulièrement touchés par ces évolutions, on comprend que leur santé mentale en soit plus affectée.

A l'inverse, la dégradation des indicateurs concernant les individus en emploi permanent est contre-intuitive, la stabilité de l'emploi étant en général considérée comme un facteur favorable (1). Dans un contexte de « montée des incertitudes » (2), être titulaire d'un contrat permanent créerait-il la crainte de le perdre alors que les travailleurs en emploi temporaire s'habitueraient à cette situation? C'est une hypothèse émise par les auteurs dont on peut douter si l'on tient compte de la difficulté à se projeter dans l'avenir lorsqu'on occupe un emploi instable.

Par ailleurs, les différences constatées entre hommes et femmes témoignent de réactions « genrées » au stress. Leur prise en compte serait profitable dans tous les domaines de la santé au travail.

Les régulations collectives du mal-être au travail et la prise de substances psychoactives

Loriol M. (2017) dans Crespin R., Lhuilier D. et Lutz "Se doper pour travailler". Erès, coll. Clinique du travail, p. 259-275.

Résumé

La contribution du sociologue Marc Loriol figure dans un ouvrage qui rassemble les travaux de chercheurs en sciences humaines et partagent une approche clinique du travail, laquelle s'intéresse au sens donné à l'activité de travail par les acteurs concernés (3).

Cette approche se distingue de celle qui fonde les politiques publiques et à qui les auteurs reprochent de réduire le problème des substances psychoactives (SPA)* à ses seules dimensions morales et individuelles. Ils cherchent donc à mettre à jour les différents usages des SPA, qu'elles soient licites ou illicites, en mettant en évidence le rôle décisif du travail.

Loriol examine comment le mal-être au travail peut être mis en rapport avec la prise de SPA selon différentes modalités. En effet, des études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool, de tabac, de médicaments ou de cannabis varie selon la catégorie socio-professionnelle. Elle présente des dimensions collectives qui peuvent être rattachées à l'activité professionnelle. Lorsque la nature de celle-ci confronte quotidiennement les individus à des SPA (cas des infirmières et des policiers) ou que leur consommation fait partie des habitudes, le groupe établit un rapport particulier au produit selon la manière dont est pensé le métier, chaque produit étant interdit ou autorisé. Dans le second cas, il fait l'objet d'une régulation collective qui définit des limites au-delà desquelles sa consommation est jugée anormale. Les collectifs aident à faire face aux difficultés du travail en régulant la prise de SPA qui permettent de « tenir au travail » ou de s'en échapper mentalement en traçant des frontières entre ce qui est normal, acceptable ou déviant.

Pour illustrer son propos, l'auteur mentionne quatre études portant sur les hommes ouvriers, les infirmières hospitalières, les policiers et les chauffeurs de bus. Ces exemples montrent que la prise de SPA constitue parfois une ressource pour arriver à « tenir au travail » et que leur régulation collective peut prévenir l'addiction.

Les cultures professionnelles et les collectifs de travail assurant une régulation et un cadrage des consommations, on voit les limites d'une approche strictement individuelle de la question.

Les auteurs de l'ouvrage plaident pour une conception de la prévention qui se détacherait d'un modèle biomédical centré sur la recherche d'« individus à risque » présentant un profil psychologique vulnérable. Leur approche consiste à explorer à quels besoins répondent les consommations de SPA et de chercher les moyens de les combler autrement.

Commentaire

Si une consommation régulée peut prévenir l'addiction, elle est difficile à intégrer dans les politiques publiques lorsque les produits concernés sont illégaux ou illicites dans le contexte de travail. L'équilibre entre un hygiénisme aveugle et une permissivité coupable est délicat à trouver et on peut douter que les collectifs de travail y parviennent seuls. Néanmoins, face à la croissance de la consommation de SPA en France, notamment chez des individus actifs et bien insérés (4), la dimension collective du travail est sans doute une ressource essentielle pour définir des modes de consommation acceptables en termes de santé publique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La combinaison des approches quantitative et qualitative permet, d'une part, de cerner les tendances macrosociales, et, de l'autre, de voir comment elles s'incarnent dans la vie quotidienne des individus au travail.

Le premier article montre que l'augmentation de certains comportements à risques n'est pas en lien direct avec la crise économique mais résulte d'une tendance à plus long terme de dégradation de la qualité de l'emploi. Pour endurer ces contraintes, une part grandissante des individus recourt à des produits psychoactifs dont la consommation varie selon les milieux professionnels, l'âge et le genre.

Le second article indique les limites de l'approche épidémiologique classique et invite à se pencher sur le rôle des collectifs de travail (métier, entreprise, ...).

Bien que les deux publications ne ciblent pas exactement les mêmes substances, la tendance qui s'en dégage, est celle d'une augmentation des consommations dans un contexte de fragilisation psychologique de la population active. Par ailleurs, ils reflètent bien l'ambivalence du rôle joué par le travail. Source de contraintes, il est une épreuve pour les individus isolés, mais il est aussi au fondement d'une identité positive lorsqu'il crée du lien et fournit des ressources bénéfiques pour la santé.

GENERAL CONCLUSION

The combination of quantitative and qualitative approaches makes it possible, on the one hand, to identify the macro-social tendencies and, on the other, to see how they are embodied in the daily lives of individuals at work.

The first article shows that the increase in certain risk behaviors is not directly related to the economic crisis but is the result of a longer-term trend of deterioration in the quality of employment. To endure these constraints, a growing proportion of individuals use psychoactive products whose consumption varies according to the professional environment, age and gender.

The second article shows the limitations of the classical epidemiological approach and invites us to consider the role of work collectives (craft, company, etc.).

Although the two publications do not target exactly the same substances, the trend is that of an increase in consumption in a context of psychological fragility of the working population. They also reflect the ambivalence of the role played by work. A source of constraints, it is a suffering for isolated individuals, but it is also the foundation of a positive identity when it creates bond and provides resources beneficial to health.

Lexique

Enquête SIP: dirigée par les ministères du travail (Dares) et de la santé (Drees), par le Centre d'étude de l'emploi (CEE) et par l'Insee. Deux vagues ont été menées en 2006 et 2010 au cours desquelles 11016 individus, dont 5600 en emploi, ont été interrogés à deux reprises.

Psychotrope : substance chimique qui modifie l'état psychique. L'article de Malard L. et al. cite l'enquête SIP, dans laquelle les produits considérés comme psychotropes sont les antidépresseurs, les hypnotiques et les anxiolytiques.

Substance psychoactive (SPA): substance modifiant l'état psychique. Dans l'article de Loriol M., les produits considérés comme SPA sont le tabac, le café, l'alcool, les médicaments psychotropes, le cannabis, la cocaïne et d'autres substances répondant à la définition.

Publications de référence

- 1 **Hélardot V.** (2005). Précarisation du travail et de l'emploi : quelles résonances dans la construction des expériences sociales ? Empan, 60 (4) : p.30-37.
- 2 **Castel R.** (2009). La montée des incertitudes. Travail, protections, statut de l'individu, Paris, Seuil, coll. La couleur des idées.
- 3 **Lhuilier D.** (2006).Cliniques du travail. Nouvelle revue de psychosociologie, 1 (1): p.179-193.
- 4 Observatoire français des drogues et des toxicomanies, (2013). Drogues, chiffres-clés. Exploitation des baromètres santé 2005 et 2010, INPES.

Revues de la littérature

Askenazy P. et al. (2017). Qualité de l'emploi et productivité, Paris, éd. Rue d'Ulm, coll. CEPREMAP.

Brillet F. et al. (2017). Risques psychosociaux et qualité de vie au travail, Paris, Dunod, coll. Management Sup, vol. 228.

Brugière F. (2017) La sous-traitance en piste. Les ouvriers de l'assistance aéroportuaire, Paris, ERES.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Comité éditorial

Sabine ARBEILLE et Valérie PAGNEUX: Irstea – Dir. de la prospective, de la veille, de la valorisation de l'information scientifique et technique, Antony

Catherine DEMAILLY-MULLIE: Enseignant-chercheur - Faculté de pharmacie d'Amiens

Hélène GOULARD: InVS - Département Santé Travail, Bordeaux

Nathalie HERLIN: CEA-CNRS - Laboratoire Francis Perrin (URA 2453), Gif-sur-Yvette

Michel HERY: INRS - Direction générale - Mission veille et prospective, Paris

Lionel LAFAY: INCa – Département Observation, veille et évaluation, Boulogne-Billancourt

Caroline MARTIN: Agreenium-Paris

Anne MASSON et Jean-Marc Laurent-VO: ANSM - Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé,

Saint-Denis

Nathalie VELLY: Ineris - Direction des risques chimiques, Verneuil-en-Halatte

Relecteurs

F. Bodeau-Livinec: EHESP, Rennes

S. Bortoli: INSERM UMR 1124, Paris Descartes

M-P. Chauzat : Anses, Direction de la stratégie et des programmes, Maisons-Alfort

C.Delerme : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, Saint Denis

I.Desportes: ADEME, Service Mobilisation et valorisation des déchets, Angers

J-F. Doré: CNRS, Centre de recherche en cancérologie (CRCL), Lyon

I.Dusfour: Institut Pasteur de la Guyane, Vectopôle amazonien « Emile Abonnenc », Cayenne

B. Gouget: Anses, Direction de la stratégie et des programmes, Maisons-Alfort

J. Garric: Irstea, Dépt. EAUX, TR BELCA, Lyon-Villeurbanne

Z. Hebib: précédemment à l'Anses, Direction des produits réglementés, Maisons-Alfort

D. Hémon : Inserm U1153, Hôpital Paul Brousse, Villejuif **N. Journy :** Inserm U1018, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

M. Ouldelhkim: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, Saint Denis

J-P Morin : retraité de l'Inserm, Rouen

M. Siegwart: INRA, Avignon

S. Sinno-Tellier: Anses, Direction des alertes et des vigilances sanitiares, Maisons-Alfort

Patrick Thonneau : retraité Inserm, Univ. Toulouse III, Paris

Franck Vandenbulcke : Laboratoire de génie civil et géo-environnement (LGCgE), Université Lille 1, Villeneuve d'Ascq

Coordination - Anses

Directeur de publication : Roger GENET, directeur général

Rédactrice en chef: Anne TILLOY

Comité de rédaction : Anne TILLOY, Armelle DEGEORGES, Gérard LASFARGUES

Responsable de l'édition : Fabrice COUTUREAU-VICAIRE

Assistants d'édition: Aurélie PAJON, Aude ESTÈVE, Ivan LE GALLO, Elsa VIDAL

Retrouvez tous les numéros du *Bulletin de veille scientifique* au format électronique http://bvs.mag.anses.fr/, et consultez l'article de votre choix grâce à une recherche ciblée par sujet, auteurs et mots du titre.





Pour vous inscrire au *Bulletin de veille scientifique*, remplissez le formulaire disponible sur le site Internet du *BVS*, vous recevrez un mail à chaque nouveau numéro.

Si vous souhaitez devenir auteur dans le *BVS*, remplissez le dossier de candidature disponible sur le site Internet du BVS. Il est à renvoyer rempli à (<u>bulletin-veille@anses.fr</u>).





Le Bulletin de veille scientifique de l'Anses (BVS) est un recueil de notes en français revues par les pairs, dans lesquelles des experts en santé-environnement, santé-travail, font une analyse critique de deux à trois publications internationales parues pendant une période de veille récente de quelques mois. L'auteur présente dans chaque note une introduction générale de la problématique, suivie pour chaque publication, d'un résumé et d'un commentaire dans lequel les points pertinents sont analysés. Enfin, une conclusion générale fait le lien entre les publications choisies, et propose une mise en perspective des résultats.

Le *BVS* produit en collaboration avec le réseau des partenaires de l'Anses, a pour objectif principal de diffuser une information actualisée et validée en appui aux politiques publiques. Il s'adresse à tous, décideurs, chercheurs, représentants du milieu associatif ou entrepreneurs.

